



УРОВЕНЬ D-ДИМЕРА ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19, СВЯЗАННОЙ СО ВТОРИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Джурраев Музаффар Гуломович

Андижанский Государственный Медицинский институт Узбекистан
клиническая лаборатория больницы инфекционных заболеваний в городе Андижан
республики Узбекистан.

✓ Резюме

С декабря 2019 года новый представитель человеческого коронавируса, который был недавно идентифицирован в Ухане, Китай, официально назван Международным комитетом по таксономии вирусов ICTV как коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [1,2,3]. SARS-CoV-2, который принадлежит к линии бета-коронавируса 2b на филогенетическом дереве, представляет собой новый штамм РНК-вируса, который ранее не был идентифицирован у людей [4]. Недавно заболевание, вызванное SARS-CoV-2, было названо Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019). Число инфицированных пациентов во всем мире стремительно растет и превысило 100 000 человек.

В частности, COVID-19 обычно характеризуется симптомами со стороны нижних дыхательных путей с лихорадкой, сухим кашлем и одышкой, проявлением, аналогичным двум другим заболеваниям, вызываемым коронавирусами, тяжелому острому респираторному синдрому и ближневосточному респираторному синдрому [5,6,17]. У некоторых пациентов тяжелые легочные и внелегочные осложнения могут привести к дыхательной недостаточности и опасным для жизни событиям. Сообщалось, что около 50% пациентов имели повышенные уровни D-димера, а аномальные уровни D-димера связаны с плохим прогнозом [7,8,9]. Таким образом, у некоторых стабильных пациентов с внезапной смертью следует принимать во внимание острую органную эмболию и инфаркт. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) составила 12,5% и 8,4% соответственно в случаях COVID-19 [10].

Тем не менее, может потребоваться тщательное рассмотрение традиционных антикоагулянтов, поскольку у пациентов с COVID-19 повышается риск кровотечения [11,12,13]. Следовательно, по нашему опыту, биомаркеры, которые могут идентифицировать образование тромба на более ранних стадиях, могут использоваться для оценки образования тромба и ответа на лечение. D-димеры представляют собой продукты распада фибрина, которые, как было показано, могут быть полезны в правиле принятия клинического решения для исключения легочной эмболии [14,15,16]. Однако о взаимосвязи между D-димером и COVID-19 и изменениями уровня во время развития болезни не сообщалось полностью. В этом исследовании мы сравнили уровни D-димера у пациентов с COVID-19 с уровнем бактериальной пневмонии, оценили использование последовательных уровней D-димера после госпитализации и изучили его связь с маркерами воспаления.

Ключевые слова: D-димер, COVID-19, бактериальная пневмония, ретроспективный анализ, высокочувствительный C-реактивный белок (вчСРБ), внебольничной пневмонией (ВП), бактериальной пневмонией (БП).

D-DIMER LEVEL IN COVID-19 INFECTION ASSOCIATED WITH SECONDARY PNEUMONIA

Juraev Muzaffar Gulomovich

Andijan State Medical Institute Uzbekistan



✓ *Rezume*

Since December 2019, a new representative of the human coronavirus, which was recently identified in Wuhan, China, has been officially named by the International Committee on Virus Taxonomy as severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1,2,3]. SARS-CoV-2, which belongs to the beta-coronavirus 2b lineage on the phylogenetic tree, is a new strain of RNA viruses that has not been previously identified in humans. Recently, the disease caused by SARS-CoV-2 was named COVID-19 (coronavirus disease 2019) by the World Health Organization (WHO). The number of infected patients worldwide is growing rapidly and has exceeded 100,000 people. In particular, COVID-19 is usually characterized by symptoms from the lower respiratory tract with fever, dry cough and shortness of breath, a manifestation similar to two other diseases caused by coronaviruses, severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome [5,6,17]. In some patients, severe pulmonary and extrapulmonary complications can lead to respiratory failure and life-threatening events. It was reported that about 50% of patients had elevated D-dimer levels, and abnormal D-dimer levels are associated with a poor prognosis [7,8,9]. Thus, in some stable patients with sudden death, acute organ embolism and infarction should be taken into account. The incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism was 12.5% and 8.4%, respectively, in cases of COVID-19 [10]. However, careful consideration of traditional anticoagulants may be required, since patients with COVID-19 have an increased risk of bleeding [11,12,13]. Therefore, in our experience, biomarkers that can identify blood clot formation at earlier stages can be used to assess blood clot formation and response to treatment. D-dimers are fibrin breakdown products that have been shown to be useful in the rule of clinical decision-making to exclude pulmonary embolism [14,15,16]. However, the relationship between D-dimer and COVID-19 and changes in the level during the development of the disease has not been fully reported. In this study, we compared D-dimer levels in COVID-19 patients with bacterial pneumonia, evaluated the use of consecutive D-dimer levels after hospitalization, and studied its relationship with inflammatory markers.

Keywords: D-dimer, COVID-19, bacterial pneumonia, retrospective analysis, highly sensitive C-reactive protein, community-acquired pneumonia.

**IKKILAMCHI PNEVMONIYA BILAN BOG'LIQ BO'LGAN COVID-19
INFEKSIYASIDGI D-DIMER DARAJASI**

Juraev Muzaffar G'ulomovich

Andijon Davlat tibbiyot instituti O'zbekiston

✓ *Rezume*

2019-yil dekabr oyidan boshlab, Xitoyning Uxan shahrida yaqinda aniqlangan yangi inson koronavirusi ICTV viruslari taksonomiyasi bo'yicha xalqaro qo'mita tomonidan rasman og'ir o'tkir respirator sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) deb nomlandi [1,2,3]. Filogenetik daraxtdagi betakoronavirus 2b nasliga tegishli SARS-CoV-2 RNK viruslarining yangi shtammi bo'lib, ilgari odamlarda aniqlanmagan [4]. SARS-CoV-2 keltirib chiqaradigan kasallik yaqinda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan COVID-19 (koronavirus kasalligi 2019) deb nomlandi. Dunyo bo'ylab kasallanganlar soni tez sur'atlar bilan o'sib bormoqda va 100 000 kishidan oshdi. Xususan, COVID-19 odatda isitma, quruq yo'tal va nafas qisilishi bilan birga keladigan pastki nafas yo'llarining belgilari bilan tavsiflanadi, bu koronaviruslar keltirib chiqaradigan boshqa ikkita kasallik, og'ir o'tkir respirator sindrom va Yaqin Sharq respirator sindromi kabi namoyon bo'ladi [5,6,17]. Ba'zi bemorlarda og'ir o'pka va ekstrapulmoner asoratlar nafas olish etishmovchiligi va hayot uchun xavfli hodisalarga olib kelishi mumkin. Bemorlarning 50% ga yaqinida D-dimer darajasi ko'tarilgan va anormal D-dimer darajalari yomon prognoz bilan bog'liq [7,8,9]. Shunday qilib, ba'zi barqaror bemorlarda to'satdan o'lim, o'tkir organ emboliyasi va infarkt haqida o'ylash kerak. Chuqur tomir trombozi (DVT) va o'pka emboliyasi (PE) bilan kasallanish COVID-19 holatlarida mos ravishda 12,5% va 8,4% ni tashkil etdi [10].

Бироқ, an'anaviy antikoagulyantlarni diqqat bilan ko'rib chiqish talab qilinishi mumkin, chunki COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda qon ketish xavfi ortadi [11,12,13]. Shuning uchun, bizning tajribamizga ko'ra, tromb shakllanishi va davolanishga javobni baholash uchun oldingi bosqichda tromb shakllanishini aniqlay oladigan biomarkerlardan foydalanish mumkin. D-dimerlar o'pka emboliasini [14,15,16] istisno qilish uchun klinik qaror qabul qilish qoidasida foydali ekanligi ko'rsatilgan fibrin parchalanish mahsulotlari. Biroq, D-dimer va COVID-19 o'rtasidagi bog'liqlik va kasallikning rivojlanishi paytida darajalarning o'zgarishi to'liq xabar qilinmagan. Ushbu tadqiqotda biz bakterial pnevmoniya darajasi bo'lgan COVID-19 bemorlaridagi D-dimer darajasini solishtirdik, kasalxonaga yotqizilganidan keyin doimiy D-dimer darajasini qo'llashni baholadik va uning yallig'lanish belgilari bilan bog'liqligini tekshirdik.

Kalit so'zlar: D-dimer, COVID-19, retrospektiv tahlil, yuqori sezgir C-reaktiv oqsil (SRO), bakterial pnevmoniya (BP).

Актуальность

С декабря 2019 года новый представитель человеческого коронавируса, который был недавно идентифицирован в Ухане, Китай, официально назван Международным комитетом по таксономии вирусов ICTV как коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [1,2,3]. SARS-CoV-2, который принадлежит к линии бета-коронавируса 2b на филогенетическом дереве, представляет собой новый штамм РНК-вирусов, который ранее не был идентифицирован у людей [4]. Недавно заболевание, вызванное SARS-CoV-2, было названо Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019). Число инфицированных пациентов во всем мире стремительно растет и превысило 100 000 человек.

В частности, COVID-19 обычно характеризуется симптомами со стороны нижних дыхательных путей с лихорадкой, сухим кашлем и одышкой, проявлением, аналогичным двум другим заболеваниям, вызываемым коронавирусами, тяжелому острому респираторному синдрому и ближневосточному респираторному синдрому [5,6,17]. У некоторых пациентов тяжелые легочные и внелегочные осложнения могут привести к дыхательной недостаточности и опасным для жизни событиям. Сообщалось, что около 50% пациентов имели повышенные уровни D-димера, а аномальные уровни D-димера связаны с плохим прогнозом [7,8,9]. Таким образом, у некоторых стабильных пациентов с внезапной смертью следует принимать во внимание острую органную эмболию и инфаркт. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) составила 12,5% и 8,4% соответственно в случаях COVID-19 [10].

Тем не менее, может потребоваться тщательное рассмотрение традиционных антикоагулянтов, поскольку у пациентов с COVID-19 повышается риск кровотечения [11,12,13]. Следовательно, по нашему опыту, биомаркеры, которые могут идентифицировать образование тромба на более ранних стадиях, могут использоваться для оценки образования тромба и ответа на лечение. D-димеры представляют собой продукты распада фибрина, которые, как было показано, могут быть полезны в правиле принятия клинического решения для исключения легочной эмболии [14,15,16]. Однако о взаимосвязи между D-димером и COVID-19 и изменениями уровня во время развития болезни не сообщалось полностью. В этом исследовании мы сравнили уровни D-димера у пациентов с COVID-19 с уровнем бактериальной пневмонии, оценили использование последовательных уровней D-димера после госпитализации и изучили его связь с маркерами воспаления.

Цель исследования. В связи с недавней вспышкой новой коронавирусной инфекции во всем мире следует учитывать риск тромбоза и кровотечения. Мы стремились наблюдать динамические изменения уровней D-димера во время прогрессирования заболевания, чтобы оценить их значение для тромбоза.

Материал и методы

Были обследованы 76 пациентов с подтвержденной пневмонией COVID-19, поступивших в наше отделение. В наше исследование было включено 57 тяжелых случаев (дата поступления с 9 по 15 сентября 2020 г.). Исключались пациенты с вторичной инфекцией, включая бактерии и грибок, или пациенты, у которых нет результатов лабораторного обследования перед

лечением. Диагноз COVID-19 был установлен по крайней мере на основании двух положительных результатов анализа цепной реакции обратной транскриптазы и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в реальном времени для COVID-19. Пациенты, у которых отсутствовали или были отрицательные результаты теста на COVID-19, также были исключены из этого исследования. Пневмония COVID-19 была классифицирована на четыре типа клинически в соответствии с временные методические рекомендации здравоохранения Республики Узбекистан по коронавирусной инфекции версия №8 (COVID-19). Классификация четырех клинических типов следующая: (1) легкая: симптомы очень легкие, пневмония не проявляется при КТ; (2) Обычные: лихорадка, симптомы со стороны дыхательных путей и проявление пневмонии на компьютерной томографии; (3) Тяжелые: респираторный дистресс (частота дыхания > 30/мин), сатурация кислорода \leq 93% в покое; (4) Критическое состояние: дыхательная недостаточность требует механической вентиляции легких, шока и комбинированной полиорганной недостаточности. При поступлении все пациенты были клинически классифицированы как тяжелые. Прогнозируемая оценка Падуи - это модель оценки риска, используемая для выявления медицинских пациентов с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Демографическая информация, клинические характеристики, включая историю болезни, историю заражения, сопутствующие заболевания, признаки и симптомы, результаты компьютерной томографии (КТ) грудной клетки или результаты рентгеновского обследования и лабораторные данные каждого пациента были получены из статистических данных и проанализированы тремя независимыми исследователями.

Все данные медицинских лабораторий, включая количество лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов; процентное содержание лимфоцитов и эозинофилов; концентрации D-димера, высокочувствительного C-реактивного белка, прокальцитонина и креатинкиназы сыворотки были получены в клинической лаборатории больницы инфекционных заболеваний в городе Андижан. Образцы для лабораторных исследований были собраны при поступлении и во время пребывания в больнице. Периферическую венозную кровь собирали для рутинного анализа крови с помощью автоматического гематологического анализатора. Стоит отметить, что тесты коагуляции были обнаружены с помощью анализатора коагуляции Strip test в всех больницах. Лабораторные данные для некоторых пациентов отсутствовали из-за отсутствия типов анализов или задержки результатов.

Непрерывные измерения были выражены как среднее \pm стандартное отклонение, если они нормально распределены, если это не так, а их различия сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Кроме того, категориальные переменные выражались в виде количества (%) и сравнивались с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Мы использовали SPSS (версия 25.0) для всех анализов. Двусторонние значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результат и обсуждения

В исследуемую популяцию вошли 57 госпитализированных пациентов с COVID-19 и 46 госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). Средний возраст пациентов с COVID-19 составлял 65 лет (IQR 54–72), и 44% составляли мужчины. Для пациентов с ВП средний возраст составлял 64 года (IQR 60–70), и 59% составляли мужчины. И пациенты с COVID-19, и пациенты с ВП имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, и по сравнению с пациентами с COVID-19 у пациентов с ВП с большей вероятностью были сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания (пациенты с COVID-19 по сравнению с пациентами с ВП: 4 [7%] против 10 [22%]), легочных заболеваний (1 [2%] против 16 [35%]) и курения (1 [2%] против 22 [48%]).

При поступлении, независимо от того, были ли пациенты с COVID-19 или пациенты с ВП, у большинства пациентов наблюдалась высокая температура, кашель, одышка, миалгия, недомогание в груди, диарея, отсутствие аппетита и утомляемость. Кроме того, имелись многочисленные различия в лабораторных данных. По сравнению с пациентами с COVID-19, пациенты с ВП чаще имели более высокий уровень лейкоцитов (WBC) и нейтрофилов (N), а также более высокий уровень прокальцитонина (PCT), скорости оседания эритроцитов (ESR) и фибриногена (FIB), наоборот, более низкое активированное частичное тромбопластиновое

время (ЧАТВ), и не было значительных различий в уровнях других биомаркеров между двумя группами.

Чтобы выяснить, связаны ли уровни D-димера с уровнями воспалительных факторов, мы провели анализ корреляции Спирмена между уровнями D-димера и уровнями биомаркеров, связанных с инфекцией, у пациентов с COVID-19 и пациентов с ВП. У пациентов с COVID-19 уровни D-димера положительно коррелировали с уровнями биомаркеров, связанных с инфекцией, включая вЧСРБ, ПКТ и СОЭ до лечения ($R = 0,426, 0,349, 0,345$ соответственно, $P < 0,05$). И уровни D-димера также имели большую корреляцию с уровнями воспалительных клеток до лечения, такого как WBC, N, L ($R = 0,402, 0,464, - 0,426$, соответственно, $P < 0,01$) и уровнями факторов, связанных с функцией свертывания крови, такими как PT, INR. ($R = 0,368, 0,386$ соответственно, $P < 0,01$). Кроме того, для пациентов с ВП также наблюдалась положительная корреляция между уровнями D-димера и уровнями биомаркеров, связанных с инфекцией, до лечения, включая вЧСРБ, ПКТ ($R = 0,300, 0,391$ соответственно, $P < 0,05$, и уровни D-димера также были связаны с уровнями других биомаркеров до лечения, такого как PT, АРТТ, INR и СК ($R = 0,374, 0,383, 0,398, - 0,464$, соответственно, $P < 0,05$). В то же время мы также проанализировали корреляции между этими показателями после лечения у пациентов с COVID-19 и обнаружили, что все еще существуют большие корреляции между D-димером и теми же биомаркерами, что и выше, их коэффициенты корреляции $R > 0,3$ ($P < 0,05$). Однако из-за отсутствия данных наблюдения мы не смогли проанализировать эти взаимосвязи между уровнями биомаркеров после лечения у пациентов с ВП. У пациентов с COVID-19 с хорошим клиническим прогнозом уровни вЧСРБ снизились после лечения, а уровни D-димера снизились синхронно.

Однако, учитывая, что значения, стратифицированные квартилями необработанного вЧСРБ, могут быть более высокими или более низкими пороговыми значениями, которые могут исказить результаты, и, как описано ранее, уровни вЧСРБ были значительно снижены во 2-м квартиле, мы затем разделили всех пациентов на две группы на основе пороговое значение 10 мг/л уровней необработанного вЧСРБ: вЧСРБ < 10 мг / л, ≥ 10 мг / л. Очевидно, что после лечения снижение уровня D-димера было синхронно со снижением уровня вЧСРБ.

Кроме того, стоит упомянуть, что 53 пациента были вылечены или превратились в легкие, тогда как в нашем исследовании 4 пациента умерли. Что еще более важно, мы обнаружили, что у умерших пациентов уровни как нелеченного hsCRP или D-димера, так и уровни обработанного hsCRP или D-димера все еще были аномально высокими, и наоборот, уровни как hsCRP, так и D-димера значительно снизились у пациентов с хорошим клинический прогноз после терапии.

У пациентов с COVID-19 у некоторых пациентов наблюдалось значительное снижение уровней вЧСРБ после терапии, тогда как уровни D-димера были увеличены.

Как известно, D-димер является одним из маркеров тромбоза. Однако синхронное снижение D-димера и вЧСРБ предполагает, что повышенные уровни D-димера у пациентов с COVID-19 связаны с воспалением, что ограничивает его роль в прогнозировании тромбоза. Впоследствии, чтобы исследовать, значительно ли снизились уровни D-димера у пациентов со значительным снижением уровней вЧСРБ, мы проанализировали взаимосвязь между степенью снижения уровней вЧСРБ и D-димера после лечения. Интересно отметить, что у некоторых пациентов наблюдалось значительное снижение уровней вЧСРБ), подчеркивая возможность агрессивной коагуляционной терапии. Поэтому для этих пациентов антикоагулянтная терапия была усилена, а низкомолекулярный гепарин был изменен с профилактической дозы на терапевтическую.

Выводы

Повышенные исходные уровни D-димера связаны с воспалением у пациентов с COVID-19 и имеют ограниченную прогностическую ценность для тромбоза. При лечении пациентов с COVID-19 изменение уровня D-димера должно наблюдаться динамически. А аномальные изменения D-димера и воспалительные факторы предполагают, что может потребоваться антикоагулянтная терапия. Кроме того, хотя прогностическая ценность показателя ВТЭ требует дальнейшего изучения у пациентов с COVID-19, он может быть полезен, чем исходные уровни D-димера для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов с COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Чен Н., Чжоу М., Дун Х и др. Эпидемиологические и клинические характеристики 99 случаев новой коронавирусной пневмонии 2019 г. в Ухане, Китай: описательное исследование. *Ланцет*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30211-7.
2. Хуанг Ц., Ван И, Ли Х и др. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 г., в Ухане, Китай. *Ланцет*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30183-5.
3. Ван Д., Ху Б., Ху С. и др. Клинические характеристики 138 госпитализированных пациентов с пневмонией, инфицированной новым коронавирусом 2019 г., в Ухане, Китай. *ДЖАМА*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001 / jama.2020.1585.
4. Тан В., Чжао Х, Ма Х, Ван В., Ниу П., Сюй В., Гао Г. Ф., Ву Г. Новый геном коронавируса, выявленный в группе случаев пневмонии - Ухань, Китай, 2019–2020 гг. *Kumai CDC Wkly*. 2020; 2 (4): 61–62.
5. Wu Z, McGoogan JM. Характеристики и важные уроки вспышки коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) в Китае: краткое изложение отчета Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний о 72314 случаях. *ДЖАМА*. 2020 doi: 10.1001 / jama.2020.2648.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y et al (2020) Клинические характеристики новой коронавирусной инфекции 2019 г. в Китае. medRxiv. 10.1101 / 2020.02.06.20020974
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Аномальные параметры коагуляции связаны с плохим прогнозом у пациентов с новой коронавирусной пневмонией. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10,1111 / jth.14768.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Патологические данные COVID-19, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом. *Ланцет Респир Мед*. 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30076-X.
9. Мао Л., Ван М., Чен С. и др. (2020) Неврологические проявления у госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай: ретроспективное исследование серии случаев. medRxiv. 10.1101 / 2020.02.22.20026500
10. Линь Л., Ли Т.С. Интерпретация «Руководства по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (2019-нCoV) Национальной комиссии здравоохранения (пробная версия 5)» *Чжунхуа И Сюэ За Чжи*. 2020; 100: E001.
11. Инь С., Хуанг М., Ли Д., Тан Н. Различия в характеристиках коагуляции между тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV2, и не-SARS-CoV2. *J Тромб Тромболизис*. 2020 DOI: 10.1007 / s11239-020-02105-8

Поступила 09.02.2022