

УДК 577.122.8

DOI 10.17721/1728.2748.2021.86.34-39

Д. Креницька, асп.,
А. Рачковська, студ.,
О. Савчук, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
В. Карбовський, канд. біол. наук
ТОВ "Біофарма Плазма", Біла Церква, Україна

ПОКАЗНИКИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК, ХВОРИХ НА COVID-19

Пандемія CoViD-19, що розпочалася ще наприкінці 2019 р. і триває дотепер, є серйозною загрозою для системи охорони здоров'я в усьому світі, адже необхідно надавати інтенсивну допомогу значній кількості пацієнтів. SARS-CoV-2, насамперед, викликає ураження органів дихальної системи. Проте дослідження показують, що CoViD-19 – прихований ворог для нашого організму, унаслідок чого страждають й інші органи також. Дедалі частіше у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, розвивається коагулопатія, пов'язана з гострим запаленням, гіперкоагуляція, порушення цілісності та функціонування ендотелію. У літературі за невеликий період пандемії накопичилось багато наукової інформації щодо змін у системі гемостазу за розвитку CoViD-19. Однак клінічні дослідження неоднозначні, хоч у більшості госпіталізованих пацієнтів поряд із важкою формою CoViD-19 зафіксовані аномальні показники згортання крові. Наше дослідження зосереджене на аналізі основних параметрів системи гемостазу у вагітних жінок, що хворіють CoViD-19, та їхнє порівняння з умовно здоровими вагітними пацієнтками. Ми встановили, що у жінок, інфікованих SARS-CoV-2, зафіксовано підвищення концентрації фібриногену на 2,1 г/л, зростання вмісту D-димеру на 500 нг/мл, а також пролонгований протромбіновий час (ПЧ) на 1,2 с порівняно з умовно здоровими вагітними жінками у плазмі крові. Змін щодо тривалості активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) не було виявлено. Наше дослідження може бути корисним для діагностики можливих ускладнень з боку системи гемостазу в пацієнтів, уражених SARS-CoV-2, а також для виявлення порушення згортання крові на ранніх етапах розвитку, пригнічення поширення патологічних процесів плоду у вагітних жінок та створення ефективної схеми лікування.

Ключові слова: SARS-CoV-2, гемостаз, коагулопатія, вагітні жінки.

Вступ. Здавна у світі численні епідемії та пандемії забирали життя в тисяч і навіть мільйонів людей. Нині, незважаючи на значні досягнення людства у медицині та дослідженнях, невідомі раніше патогени так само становлять загрозу для життя людей, глобальної економічної та соціальної сфери, а також викликають серйозні проблеми в системі охорони здоров'я.

11 березня 2020 р. Всесвітня організація здоров'я оголосила про спалах важкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), згодом названого коронавірусною хворобою 2019 (скорочено CoViD-19). Уперше про офіційно зареєстровані випадки "пневмонії невідомої етіології" повідомили в місцевій лікарні м. Ухань, що в Китаї, 29 грудня 2019 р. Однак статистичні дослідження показують, що вірус з'явився у країні в період із жовтня до середини листопада 2019 р. (найімовірніше – 17 листопада), а до січня 2020 р. стрімко поширився в усьому світі [1]. Необхідні карантинні заходи для боротьби з CoViD-19 у країнах діють і дотепер.

Підродина Orthocoronavirinae належить до родини Coronaviridae ряду Nidovirales та складається із чотирьох родів – альфа (α), бета (β), гамма (γ) та дельта (δ). Здоров'ю людини загрожують тільки альфа- та бета-коронавіруси. Альфа-коронавіруси, що інфікують людину, – це HCoV-229E та HCoVNL63. Бета-коронавіруси, що викликають захворювання в людей, – це HCoV-NK1, HCoV OC43, коронавірус ближкосхідного респіраторного синдрому (MERS CoV), коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) та SARS-CoV-2. MERS CoV та SARS-CoV пов'язані з гострим пошкодженням легенів і гострим респіраторним дистрес-синдромом, що викликає легеневу недостатність і призводить до летальних наслідків. SARS-CoV спричинив спалах важкого гострого респіраторного синдрому 2002 р. в Гуандуні (Китай), через десять років MERS CoV викликав епідемію у країнах Близького Сходу [2, 3]. За історію існування SARS-CoV уразив 8098 осіб зі смертністю 9 % у 26 країнах світу, MERS-CoV виявлено у 2580 осіб у восьми країнах Близького Сходу, тоді як кількість випадків зараження SARS-CoV-2 на момент написання статті досягає 204 млн, з них летальних – 4,32 млн у

світі. Це свідчить про те, що швидкість передавання SARS-CoV-2 значно вища, порівняно із SARS-CoV та MERS CoV, причиною чого може бути генетична рекомбінація в S-білку в ділянці рецептор-зв'язувального домену (RBD) SARS-CoV-2 [3].

Клінічні дослідження демонструють, що у пацієнтів із CoViD-19 може бути різний перебіг хвороби: від безсимптомної до гострої фази поліорганної дисфункції. Хоча інфекція насамперед вражає дихальну систему, можуть страждати й інші органи. Приблизно у 60–70 % госпіталізованих пацієнтів розвиваються порушення згортання крові, такі як тромбоцитопенія, гіперкоагуляція, дисеміноване внутрішньосудинне згортання та венозний тромбоз [4, 5, 6]. Дедалі більше досліджень зосереджується на виявленні кореляції між порушенням гемостазу з динамікою зараження SARS-CoV-2 та летальністю.

Патофізіологія порушення згортання крові, пов'язаного з CoViD-19, залежить від широкого спектру складних взаємодій між секрецією прозапальних цитокінів/факторів, гіперактивацією тромбоцитів та пошкодженням ендотеліальних клітин. Первинна інфекція викликає пошкодження альвеол і, як наслідок, запальну реакцію, що в деяких випадках захворювання супроводжується цитокіновим штормом. Останній означає агресивне вивільнення прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-6, IL-1β) у процесі інфікування. Запальна реакція також супроводжується активацією мононуклеарних клітин і нейтрофілів, що викликає значне пошкодження тканин, зокрема й ендотелію капілярів. До того ж порушується фізіологічний стан судинних ендотеліальних клітин, що разом призводить до розвитку тромбозу мікросудин [7, 9, 10]. Окрім активування ендотеліальних клітин і нейтрофілів, пряма взаємодія вірусу із фактором XII та прекалікρείном плазми також може ініціювати формування протромбічного стану в місці зараження. Активованій фактор XII за контакту з SARS-CoV-2 не тільки сприяє тромбозу через внутрішній шлях коагуляції (збільшення утворення тромбіну, фібрину, фібринолізу вмісту D-димеру), але й також виробництву брадікініну, що викликає розширення судин і збільшення проникності [8]. Інтенсивне запалення чи цитокіновий шторм можуть призвести до розширення легеневих

мікротромбів та перетворення їх у більші тромби. Гіперкоагуляція не обмежується тільки легеньми, а й виявляється у вигляді ішемії нижніх кінцівок, ШКТ, цереброваскулярної чи коронарної ішемії [11, 12].

Загалом на стан системи гемостазу вказують зміни ПЧ, АЧТЧ, концентрації D-димеру та фібриногену в організмі [13].

Аналіз ПЧ використовують для оцінювання зовнішніх і загальних шляхів коагуляції. Дослідження демонструють, що в пацієнтів із важкими формами захворювання CoViD-19 значно збільшується ПЧ. Клінічна діагностика в лікарні Женьминь Уханського університету показала, що подовження ПЧ спостерігали у 18,8 % хворих, тоді як скороченого ПЧ не зафіксовано в жодного пацієнта [14]. Крім того, клінічні спостереження розвитку захворювання у пацієнтів доводять, що в 48 % смертельних випадків розвивається помітне та прогресуюче подовження ПЧ більше, ніж на 6 с. Тоді як у пацієнтів із легкою формою CoViD-19 ПЧ є нормальним або майже нормальним, лише 5 % хворих мають тривалий ПЧ [15, 16].

Тест АЧТЧ використовують для вимірювання й оцінки всіх факторів згортання внутрішніх і загальних шляхів каскаду. Подовжене АЧТЧ важко інтерпретувати в пацієнтів із CoViD-19, оскільки може бути ідентифіковано багато причин пролонгованого АЧТЧ, такі як присутність гепарину, вовчакового антикоагулянту та підвищеної концентрації C-реактивного білка, що й зазвичай спостерігаємо у цих хворих [17]. Також дослідження повідомляють, що скорочення АЧТЧ може бути пов'язане з підвищеним умістом фактору VIII та фібриногену в гострій фазі захворювання [18]. До того ж середня тривалість АЧТЧ є подібною у важкохворих і некритично хворих на CoViD-19, без суттєвої кореляції з важкістю захворювання та смертністю [19].

Багато досліджень демонструють динамічні зміни вмісту фібриногену за різних форм захворювання на CoViD-19. Фібриноген – фактор згортання крові, що бере участь в утворенні фібрину в ролі останнього етапу ініціювання коагуляційної активності. Фібриноген – один із важливих параметрів оцінки під час діагностики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром). Очевидно, що вміст фібриногену та продуктів його деградації не тільки вищий у пацієнтів із CoViD-19 порівняно зі здоровими людьми, а й вищий у пацієнтів із критичним CoViD-19 порівняно з помірною формою хвороби. Однак зростання вмісту фібриногену не завжди корелює з рівнем смертності пацієнтів [20, 21].

Учені активно досліджують зміни концентрації D-димеру, що є продуктом розкладання фібрину, кількість якого збільшується за тромбічних виявів, що вказує на фібриноліз за розвитку CoViD-19. Клінічні спостереження підтверджують, що підвищення вмісту D-димеру може бути пов'язане з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії та смертності [22, 23]. Водночас для точнішої діагностики необхідно оцінювати концентрацію фібриногену та D-димеру в організмі, оскільки зменшення вмісту фібриногену поряд зі збільшенням умісту D-димеру відіграє важливу роль у діагностиці ДВЗ-синдрому [24].

Отже, зазначене вище вказує на необхідність ранньої діагностики можливого порушення коагуляції під час розвитку CoViD-19, щоб передбачити ускладнення на тлі захворювання.

Мета роботи – дослідити стан системи гемостазу у вагітних жінок, що хворіють CoViD-19, порівняно зі здоровими вагітними жінками.

Матеріали і методи. Було проаналізовано коагулограми 40 пацієнтів жіночої статі, серед яких 15 –

здорові вагітні (контрольна група) та 25 – вагітні, що хворіють CoViD-19.

Для аналізу відбирали кров пацієнтів натщесерце з вени у поліетиленову пробірку, куди додавали натрій лимониксильний у співвідношенні натрій лимониксильний : кров – 1 : 9. Пробірку із сумішшю центрифугували 10 хв за 3000 об/хв, після чого відбирали плазму крові в окрему пробірку для подальших досліджень.

У роботі використовували коагулометр напівавтоматичний COAGCHROM3003 та набори реактивів для визначення часу рекальцифікації плазми крові, ПЧ плазми крові – Diagon Dia-PT 5, для визначення АЧТЧ – GRANUM, визначення вмісту фібриногену у плазмі крові проводили за методом Рутеберга, експрес-тест Finescare використовували для кількісного визначення D-димеру у плазмі крові людини.

Для встановлення ПЧ у кювету коагулометра вносили 0,1 мл контрольної плазми, проводили інкубацію протягом 1 хв за температури 37 °С, після додавали 0,2 мл розведеної тромбoplastин-кальцієвої суміші, що має температуру 37 °С, та фіксували відлік часу від згортання до утворення фібрину. Аналогічно визначали ПЧ у зразках плазми пацієнтів.

Для визначення АЧТЧ у кювету коагулометра вносили 0,1 мл контрольної плазми, проводили інкубацію протягом 1 хв за температури 37 °С, після додавали 0,1 мл АЧТЧ-реагенту, що має кімнатну температуру, через 3 хв до суміші вносили 0,1 мл робочого розчину кальцію хлориду, що має температуру 37 °С, і фіксували час згортання. Аналогічно визначали АЧТЧ у зразках плазми пацієнтів.

Концентрацію D-димеру встановлювали за допомогою кількісного експрес-тесту Finescare. Принцип методу ґрунтується на технології флуоресцентного імуноаналізу. Плазму крові поміщали в картридж, флуоресцентно-мічений детектор антитіл D-димеру у буфері зв'язує їх з антигеном D-димеру у пробі плазми крові. Оскільки зразок суміші переміщується на нітроцелюлозній матриці смужки тесту під дією капілярної сили, то комплекси детектора антитіла і D-димеру з'єднуються з антитілом D-димеру, яке було на смужці тесту. Отже, чим більше антигену D-димеру міститься у пробі плазми крові, тим більше комплексів акумулюється на смужці тесту. Інтенсивність сигналу флуоресценції детектора антитіла відображає кількість з'єднань D-димеру Finescare FIA Meter відображає концентрації D-димеру у пробі плазми крові. Пристрій виводить результати у вигляді XXX нг/мл.

Уміст фібриногену визначали за допомогою методу Рутеберга. До 1 мл плазми додавали 0,1 мл 5-відсоткового розчину хлориду кальцію. Фібрин, що утворився, намотували на скляну паличку, яку виймали з пробірки тільки після того, як у ній повністю закінчиться поява навіть найдрібніших згустків або ниток фібрину. Фібрин знімали з палички за допомогою беззольного фільтру. Стискаючи беззольний фільтр, усередині якого міститься згусток фібрину, видаляли з останнього сироватку. Згусток послідовно переміщували по фільтру і стискали доти, доки на папері у світлі, що проходить, не залишалися сліди вологи. Час зсідання плазми 5-відсотковим хлоридом кальцію за кімнатної температури становить у середньому 11 с. Якщо потрібно було прискорити визначення фібриногену, або в досліджуваній плазмі час рекальцифікації різко сповільнено, замість 5-відсоткового хлориду кальцію використовували розчин тромбіну або суміш тромбoplastину із 3-відсотковим розчином (1 : 1) хлориду кальцію і вміщували пробірку із плазмою у водяну баню за температури 37 °С. Для перерахунку концентрації фібриногену в гр/л за сухою речовиною з урахуванням розведення плазми розчином цитрату натрію, отриману вагу фібрину в мілі-

грамах множили на коефіцієнт 0,222. Останній виведений експериментальним шляхом і може застосовуватися тільки для плазми людської крові.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATISTICA 12. Оцінювання відмінностей між групами пацієнтів здійснювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати досліджень та їхнє обговорення. Система гемостазу – сукупність судинних, тромбоцитарних і гуморальних компонентів плазми крові, що забезпечує швидке зупинення кровотечі за умови пошкодження судини за допомогою двох основних механізмів гемостазу – судинно-тромбоцитарного і коагуляційного. Порушення гемостазу чи незбалансований гемостаз можуть призвести до гіпокоагуляції (кровотеча) чи гіперкоагуляції (тромбоемболічні порушення).

Нами були проаналізовані зміни у процесі коагуляції вагітних жінок, інфікованих SARS-CoV-2, а також порівняли важливі коагуляційні параметри умовно здорових вагітних і вагітних із CoViD-19.

Було проведено оцінку чотирьох показників згортання крові – ПЧ, АЧТЧ, уміст фібриногену та D-димеру. Результати вимірювання ПЧ демонструють, що у вагітних здорових жінок і вагітних жінок із CoViD-19 наявні відмінності у тривалості ПЧ, оскільки $p = 0,045$ за $U = 29,5$ (за умови $p < 0,05$). Було зафіксовано, що для вагітних жінок із CoViD-19 характерне подовження ПЧ у середньому на 1,2 с порівняно із групою здорових вагітних пацієнтів (рис. 1). Проте тільки у 30 % вагітних жінок із CoViD-19 спостерігаємо зростання ПЧ за межами норми 12,2–15 с. Можливо, показник ПЧ у пацієнтів із CoViD-19 входить у межі норми лише у зв'язку з тим, що жінки перебувають на антикоагуляційній терапії.

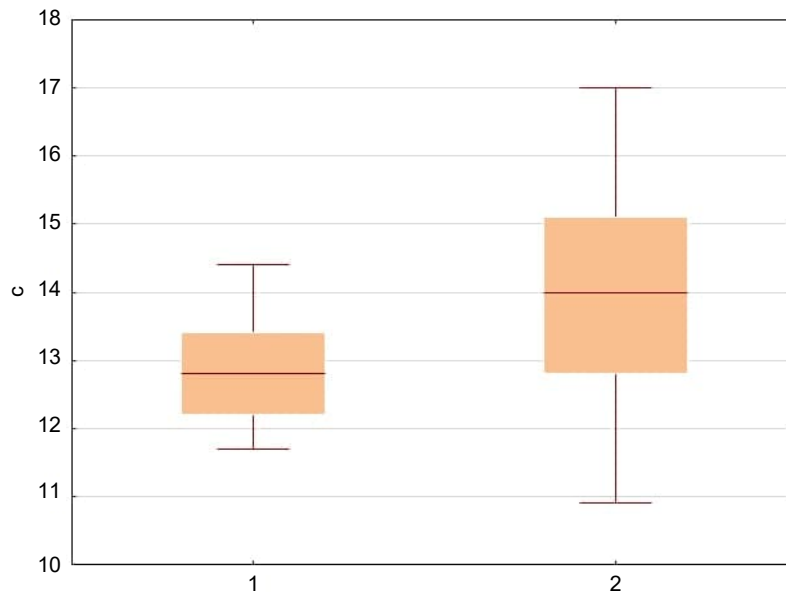


Рис. 1. ПЧ, визначений у плазмі крові: 1 – здорові вагітні жінки (контроль), 2 – вагітні жінки, які хворіють на CoViD-19

Також нами було визначено АЧТЧ у двох досліджуваних групах пацієнтів. Значення АЧТЧ перебуває у межах норми 25,1–35,3 с, значних відмінностей у тривалості АЧТЧ не спостерігаємо, оскільки $p = 0,646$ за

$U = 53,0$ (якщо $p < 0,05$) (рис. 2). Можливо, однією із причин нормального показника АЧТЧ у вагітних із CoViD-19 є своєчасна профілактика тромбоутворення.

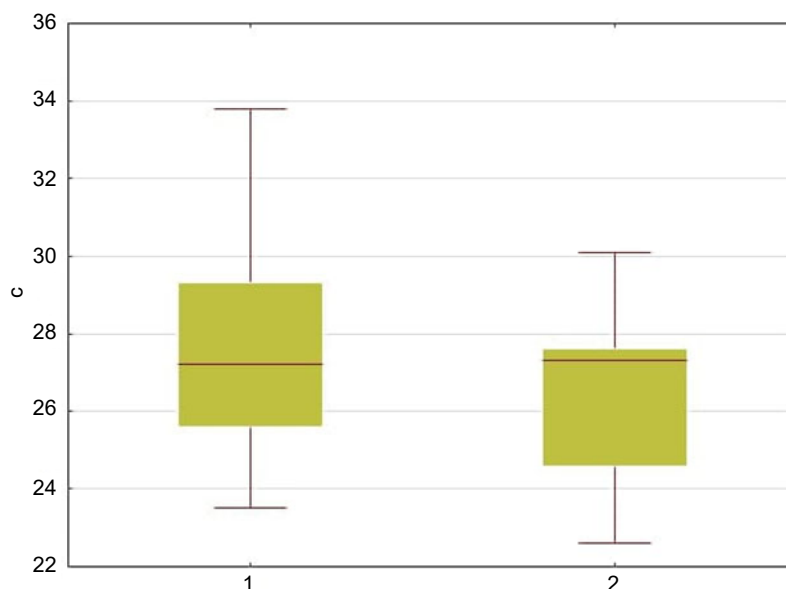


Рис. 2. АЧТЧ у плазмі крові: 1 – здорові вагітні жінки (контроль), 2 – вагітні жінки, які хворіють на CoViD-19

У вагітних жінок із CoViD-19 було зафіксовано зростання вмісту фібриногену порівняно зі здоровими вагітними пацієнтами, оскільки $p = 0,0004$ за $U = 6$ (якщо $p < 0,05$). Аналіз на встановлення вмісту фібриногену у плазмі крові за методом Рутерберга показав, що у вагітних жінок із CoViD-19 концентрація фібриногену зби-

льшується в середньому на 2,1 г/л порівняно зі здоровими вагітними пацієнтами (рис. 3). Водночас варто зауважити, що у всіх жінок із CoViD-19 спостерігаємо зростання вмісту фібриногену за межами норми за нормальних значень 2–4,25 г/л.

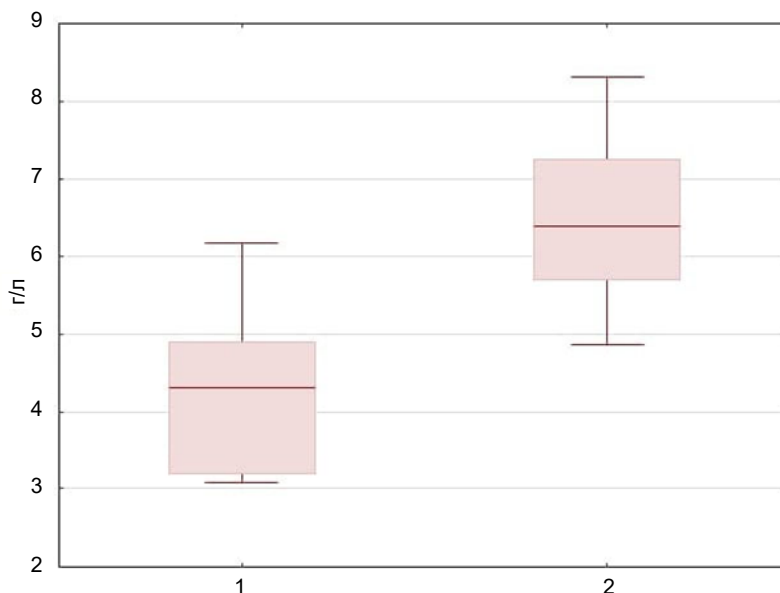


Рис. 3. Концентрація фібриногену у плазмі крові: 1 – здорові вагітні жінки (контроль), 2 – вагітні жінки, які хворіють на CoViD-19

Лабораторна діагностика вагітних умовно здорових та з CoViD-19 жінок демонструє важливість вимірювання концентрації D-димеру у процесі запальних захворювань. Нами були проаналізовані результати дослідження вмісту D-димеру у пацієнтів та підтвердена різка відмінність значень цього параметру гемостазу у вагітних здо-

рових і хворих жінок відповідно, оскільки $p = 0,0007$ за $U = 8,5$ (якщо $p < 0,05$). У 80 % пацієток із CoViD-19 зафіксовано зростання концентрації D-димеру в середньому на 500 нг/мл порівняно зі здоровими вагітними жінками, показники яких перебувають у нормальних значеннях з умістом D-димеру до 500 нг/мл (рис. 4).

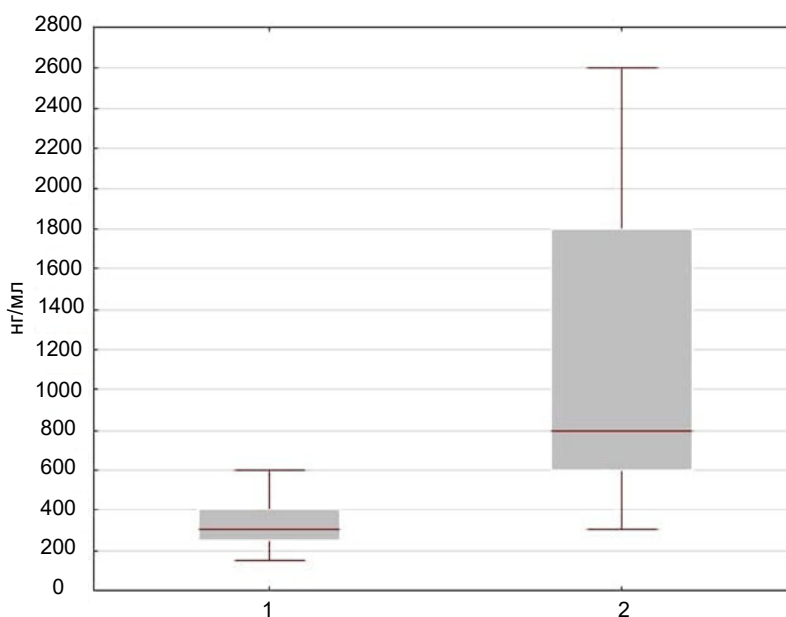


Рис. 4. Концентрація D-димеру у плазмі крові: 1 – здорові вагітні жінки (контроль), 2 – вагітні жінки, які хворіють на CoViD-19

Аналіз коагулограм пацієнтів показує, що у вагітних жінок, хворих на CoViD-19, спостерігаємо пролонгований ПЧ порівняно зі здоровими жінками, але варто

зауважити, що показники не виходять за межі норми. У плазмі крові вагітних жінок, уражених SARS-CoV-2, виявлено понаднормове підвищення вмісту фібрино-

гену та зростання концентрації D-димеру. Змін щодо тривалості АЧТЧ не було зафіксовано. Результати досліджень збігаються з відомими натеper даними інших клінічних спостережень, що може свідчити про необхідність діагностики системи гемостазу у хворих на CoViD-19, особливо вагітних жінок, для запобігання розвитку ускладнень.

Висновок. У ході дослідження коагулограм здорових та інфікованих SARS-CoV-2 вагітних жінок було встановлено зміни таких параметрів гемостазу, як ПЧ, концентрація фібриногену та D-димеру. Наведені результати досліджень показують, що CoViD-19 викликає суттєві зміни в системі гемостазу вагітних жінок. Можливо, CoViD-19 потенційно стимулює порушення процесів зсідання крові, чим може зумовлювати розвиток супутніх серцево-судинних захворювань у вагітних або навіть патології плоду. Подальші дослідження впливу SARS-CoV-2 на систему гемостазу забезпечать формування розуміння процесів порушення згортання крові та розробку нових методів/підходів лікування цієї проблеми.

Список використаної літератури

1. Roberts D.L. Dating first cases of COVID-19 / Roberts D.L., Rossman J.S., Jaric I. // PLOS Pathogens. – 2021. – Vol.17, № 6. – P.1-10. doi:10.1371/journal.ppat.1009620.
2. Muhammad Adnan Shereen COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses / Muhammad Adnan Shereen, Suliman Khan, Abeer Kazmi, Nadia Bashir, Rabeea Siddique // Journal of Advanced Research. – 2020. – Vol. 24, № 3. – P.91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
3. Rabaan A.A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview / Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yatoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. // Infez Med. – 2020. – Vol.28, № 2. – P.174-184.
4. Wool G.D. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation / Wool G.D., Miller J.L. // Pathobiology. – 2021. – Vol.88, № 1. – P.15-27. doi: 10.1159/000512007.
5. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. // Lancet. – 2020. – Vol.28, № 1. – P.1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
6. Biswas I. Coagulation Disorders in COVID-19: Role of Toll-like Receptors / Biswas I., Khan G.A. // Journal of Inflammation Research, – 2020. – Vol.13, № 2. – P.823-828. doi:10.2147/JIR.S271768.
7. Veras F.P. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology / Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M. // Journal of Experimental Medicine, – 2020. – Vol.217, № 12. – P.1-12. doi:10.1084/jem.20201129.
8. Meini S. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? / Meini S., Zanichelli A., Sbrojavacca R. // Frontiers in Immunology, – 2020. – Vol.11, № 4. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014.
9. Thachil J. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy / Thachil J., Cushman M., Srivastava A. // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, – 2020. – Vol.4, № 5. – P.731-736. doi: 10.1002/rth2.12372.
10. Connors J.M. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 / Connors J.M., Levy J.H. // Journal of Thrombosis and Haemostasis, – 2020. – Vol.18, № 7. – P.1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849.
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. // Lancet, – 2020. – Vol.395, № 1. – P.1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
12. Guo T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. // JAMA Cardiology, – 2020. – Vol.5, № 7. – P.811-8118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
13. Chatterjee S. COVID-19: a probable role of the anticoagulant Protein S in managing COVID-19-associated coagulopathy / Chatterjee S., Sengupta T., Majumder S., Majumder R. // Aging (Albany NY), – 2020. – Vol.12, № 16. – P.15954-15961. doi:10.18632/aging.103869.
14. Wang L. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients / Wang L., He W.B., Yu X.M., Hu D.L., Jiang H. // World Journal of Clinical Cases, – 2020. – Vol. 8, № 19. – P.4370-4379. doi:10.12998/wjcc.v8.i19.4370.
15. Tang N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. // Journal of Thrombosis and Haemostasis, – 2020. – Vol.4, № 3. – P.844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
16. Huang Y., Wang X., Li L., Ren J., Zhao Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. // ChinaLancet, – Vol.15, № 395. – P.497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

17. Devreese K.M.J. COVID-19-related laboratory coagulation findings / Devreese K.M.J. // International Journal of Laboratory Hematology, – 2021. – Vol.1, № 18. – P.36-42. doi: 10.1111/ijlh.13547. PMID: 34288440.

18. Christensen B. Hematology laboratory abnormalities in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Christensen B., Favaloro E.J., Lippi G., Van Cott E.M. // Seminars in Thrombosis and Hemostasis, – 2020. – Vol.46, № 7. – P.845-849.

19. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. // Journal of Thrombosis and Haemostasis, – 2020, Vol.1, № 1 – P.1747-1751.

20. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J. // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, – 2020. – Vol.58, № 7. – P. 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.

21. Tang N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. // Journal of Thrombosis and Haemostasis, – 2020. – Vol.18, № 5. – P.1094-1099.

22. Demelo-Rodríguez P. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels / Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L. // Thrombosis Research, – 2020. – Vol.192, № 2. – P.23-26. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.018.

23. Porfida A. Venous thromboembolism in COVID-19 patients / Porfida A., Pola R. // Journal of Thrombosis and Haemostasis, – 2020. – Vol.18, № 6. – P.1516-1517. doi:10.1111/jth.14842.

24. Mert İlker HayroğluTufan Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in CoViD-19: current literature review / Mert İlker HayroğluTufan, ÇınarAhmet İlker, Tekkeşin // Rev. Assoc. Med. Bras, – 2020. – Vol.66, № 6. – P.45-56. doi:10.1590/1806-9282.66.6.842.

Reference (Scopus)

1. Roberts D.L., Rossman J.S., Jaric I. Dating first cases of COVID-19. PLOS Pathogens. 2021; 17(6): 1-10. doi:10.1371/journal.ppat.1009620.
2. Muhammad Adnan Shereen, Suliman Khan, Abeer Kazmi, Nadia Bashir, Rabeea Siddique Shereen COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research. 2020; 24 (3): 91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
3. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S., Dhama K., Yatoo M.I., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. Infez Med. 2020, 28 (2): 174-184.
4. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. Pathobiology. 2021, 88(1): 15-27. doi: 10.1159/000512007.
5. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020, 28 (1): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
6. Biswas I. Coagulation Disorders in COVID-19: Role of Toll-like Receptors. Journal of Inflammation Research, 2020, 13 (2): 823-828. doi:10.2147/JIR.S271768.
7. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology Journal of Experimental Medicine. 2020, 217 (12): 1-12. doi:10.1084/jem.20201129.
8. Meini S., Zanichelli A., Sbrojavacca R. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? Frontiers in Immunology, 2020, 11(4): doi:10.3389/fimmu.2020.02014.
9. Thachil J., Cushman M., Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2020, 4 (5): 731-736. doi: 10.1002/rth2.12372.
10. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, 18 (7): 1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849.
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, 2020, 395 (1): 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
12. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology, 2020, 5 (7): 811-8118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
13. Chatterjee S., Sengupta T., Majumder S., Majumder R. COVID-19: a probable role of the anticoagulant Protein S in managing COVID-19-associated coagulopathy. Aging (Albany NY), 2020, 12 (16): 15954-15961. doi:10.18632/aging.103869.
14. Wang L., He W.B., Yu X.M., Hu D.L., Jiang H. Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. World Journal of Clinical Cases, 2020, 8 (9): 4370-4379. doi:10.12998/wjcc.v8.i9.4370.
15. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, 4 (3): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
16. Huang Y., Wang X., Li L., Ren J., Zhao Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. ChinaLancet, 15 (395): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

17. Devreese K.M.J. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2021, 1 (18): 36-42. doi: 10.1111/ijlh.13547. PMID: 34288440.

18. Christensen B., Favalaro E.J., Lippi G., Van Cott E.M. Hematology laboratory abnormalities in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2020, 46(7): 845-849.

19. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 1 (1): 1747-1751.

20. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020, 58 (7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.

21. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18 (5): 1094-1099.

22. Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research*, 2020, 192 (2): 23-26. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.018.

23. Porfida A., Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18 (6): P.1516-1517. doi:10.1111/jth.14842.

24. Mert İlker HayroğluTufan, ÇınarAhmet İlker, Tekkeşin Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in CoVID-19: current literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, -2020, 66 (6): P.45-56. doi:10.1590/1806-9282.66.6.842.

Надійшла до редколегії 6.09.2021

Отримано виправлений варіант 6.10.2021

Підписано до друку 6.10.2021

Received in the editorial 6.09.2021

Received a revised version on 6.10.2021

Signed in the press on 6.10.2021

Д. Креницкая, асп.,
А. Рачковская, студ.,
О. Савчук, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,
В. Карбовский, канд. биол. наук
ООО "Биофарма Плазма", Белая Церковь, Украина

ПАРАМЕТРЫ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ БОЛЕЮТ COVID-19

Пандемия CoViD-19, начавшаяся еще в конце 2019 г., длится до сегодня и представляет собой серьезную угрозу для системы здравоохранения по всему миру, так как нужно предоставлять интенсивную помощь значительному количеству пациентов. SARS-CoV-2, прежде всего, вызывает поражение органов дыхательной системы. Однако исследования показывают, что CoViD-19 – скрытый враг для нашего организма, в связи с этим страдают другие органы так же. Все чаще у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, развивается коагулопатия, связанная с острым воспалением, гиперкоагуляция, нарушение целостности и функционирования эндотелия. В литературе за небольшой период пандемии накопилось много научной информации по поводу изменений в системе гемостаза при развитии CoViD-19. Однако клинические исследования неоднозначные, хотя у большинства госпитализированных пациентов рядом с тяжелой формой CoViD-19 наблюдаются аномальные показатели свертывания крови. Наше исследование сосредоточено на анализе основных параметров системы гемостаза в беременных женщин, болеющих CoViD-19, и их сравнение с условно здоровыми беременными пациентками. Мы определили, что у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается повышение концентрации фибриногена на 2,1 г/л, D-димера на 500 нг/мл, а также удлинение протромбинового времени на 1,2 с по сравнению с условно здоровыми беременными женщинами в плазме крови. Изменений по длительности активированного частичного тромбoplastинного времени не наблюдалось. Наше исследование может быть полезным для диагностики возможных осложнений со стороны системы гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также для выявления нарушений свертываемости крови на ранних этапах развития, подавления патологических процессов плода у беременных женщин и создания эффективной схемы лечения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, гемостаз, коагулопатия, беременные женщины.

D. Krenytska, PhD Student,
A. Rachkovska, Student,
O. Savchuk, Dr Hab.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,
V. Karbovskiy, PhD
LLC "Biopharma Plasma", Bila Tserkva, Ukraine

BLOOD COAGULATION PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

The CoViD-19 pandemic have been lasting since 2019 year. It is a serious threat for health care system around the world because a huge number of patients requires of intensive assistance. Firstly, SARS-CoV-2 causes damage of the respiratory system. However, researches demonstrate that CoViD-19 is the hidden enemy for our body. It causes suffering of other organs. Coagulopathy often develops in SARS-CoV-2 patients. It includes acute inflammation, hypercoagulation and violation of the integrity and functions of the endothelium. A lot of scientific information has accumulated about changed in the hemostatic system during development of CoViD-19. However, clinical researches are ambiguous, but abnormal blood clotting is demonstrated in most hospitalized patients with acute CoViD-19. Our research is aimed to analyse the main parameters of the hemostatic system in the pregnant women with infection of SARS-CoV-2 and the comparison with conventionally healthy pregnant patients. We have revealed the concentration of fibrinogen is increasing by 2,1 g/L, levels of D-dimer are increased by 500 ng/mL, the prothrombic time is rising by 1,2 seconds in plasma of the CoViD-19 pregnant patients unlike by conventionally healthy pregnant patients. Changes in the duration of activated partial thromboplastin time weren't detected in plasma of the CoViD-19 pregnant patients unlike by conventionally healthy pregnant patients. Our research could be useful for diagnostic complications of the hemostatic system in CoViD-19 patients, for detection of blood clotting disorders during early stages of development, suppression of the spread of pathological processes of the fetus in pregnant women and for creation of effective treatment.

Keywords: SARS-CoV-2, the hemostatic system, coagulopathy, pregnant women.