

Получена: 27 Октября 2022 / Принята: 28 Февраля 2023 / Опубликовано online: 30 Апреля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.2.002

УДК 616.348-002:578.834.1

## **СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2 В ХОДЕ ПАНДЕМИИ 2020-2021 ГГ.**

**Гулбаршын К. Калимолдина<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

**Жанна Е. Муздубаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

**Зауреш К. Жумадилова<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

**Алида Ш. Каскабаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Ярослава Б. Ховаева<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

**Даулет К. Муздыбаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра внутренних болезней и ревматологии, г. Семей, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Пермский Государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Российская Федерация.

### **Резюме**

**Актуальность:** Коронавирусная инфекция SARS-CoV2, согласно актуальным данным, обуславливает нарушения в системе гемостаза и, тем самым, негативно влияет на течение ряда других заболеваний. В патогенезе язвенного колита нарушения гемостаза и местной гемоциркуляции играют важную роль, что определяет актуальность их оценки после перенесенной инфекции COVID-19.

**Цель работы:** Сравнительный анализ влияния инфекции SARS-CoV-2 на состояние системы гемостаза и риск тромбоемболических осложнений при язвенном колите.

**Материалы и методы исследования:** Дизайн исследования – проспективное одноцентровое клиническое исследование. Обследовано 92 пациента с язвенным колитом, находившихся под амбулаторным и клиническим наблюдением в условиях Медицинском центре НАО МУС (г.Семей) в период 2019-2022 гг. Из них в период пандемии 2020-2021 гг. среди лиц, включенных в клиническую группу, определено 57 случаев лабораторно и клинически подтвержденного заболевания SARS-CoV2.

Для исследования системы гемостаза использованы определение АДФ-индуцированной агрегации, содержания фибриногена, АПТВ, РПДФ, РФМК, активности антитромбина III, времени фибринолиза. Проводилась тромбозластография. Проанализирована частота тромбоемболических осложнений актуальным методом.

**Результаты исследования:** В группах больных с язвенным колитом наблюдалось превышение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза над контрольной группой, а также зависимость от наличия в анамнезе перенесенного SARS-CoV2. Определено значимое превышение показателей агрегации и снижение – дезагрегации у пациентов, перенесших SARS-CoV2. По уровню ИАТ оно составило 24,6% (p=0,025), СИАТ – 31,1% (p=0,019), СА - 31,3% (p=0,021), фактора Виллебранда - 65,9% (p=0,007). Степень снижения ИДТ составила 21,5% (p=0,034). Время развития устойчивого тромбообразования при тромбозластографии значимо сокращалось в подгруппе перенесенной SARS-CoV2 (36,7%, p=0,018). В отличие от группы сравнения, тренд частоты тромбоемболических осложнений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, был направлен на повышение.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит; COVID-19; гемостаз; тромботические осложнения.

### **Abstract**

## **THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AND PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS WHO SUFFERED SARS-COV-2 INFECTION DURING THE 2020-2021 PANDEMIC**

**Gulbarshyn K. Kalimoldina<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

**Zhanna E. Muzdubaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

**Zauresh K. Zhumadilova<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

**Alida Sh. Kaskabaeva<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

**Yaroslava B. Khovaeva<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

**Daulet K. Muzdybaev<sup>1</sup>**,

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Department of Internal Medicine and Rheumatology, Semey, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.

**Relevance:** Coronavirus infection MERS-CoV 2, according to current data, causes disorders in the hemostasis system and, thereby, negatively affects the course of a number of other diseases. In the pathogenesis of ulcerative colitis, disorders of hemostasis and local hemocirculation play an important role, which determines the relevance of their assessment after COVID-19 infection.

**Objective:** Comparative analysis of the effect of SARS-CoV-2 infection on the state of the hemostasis system and the risk of thromboembolic complications in ulcerative colitis.

**Research materials and methods:** The study design is a prospective single-center clinical trial. 92 patients with ulcerative colitis who were under outpatient and clinical supervision in the conditions of the Medical Center of the NAO MUS (Semey) in the period 2019-2022 were examined. Of these, 57 cases of laboratory and clinically confirmed SARS-CoV2 disease were identified among persons included in the clinical group during the 2020-2021 pandemic.

To study the hemostasis system, the determination of ADP-induced aggregation, fibrinogen content, APTT, RPDF, RFMC, antithrombin III activity, fibrinolysis time were used. Thromboelastography was performed. The frequency of thromboembolic complications was analyzed by the actuarial method.

**Results of the study:** In groups of patients with ulcerative colitis, there was an excess of the vascular-platelet link of the hemostasis system over the control group, as well as dependence on the presence of a history of SARS-CoV2. A significant excess of aggregation indicators and a decrease in disaggregation were determined in patients who underwent SARS-CoV2. According to the IAT level, it was 24.6% ( $p=0.025$ ), CIAT – 31.1% ( $p=0.019$ ), CA - 31.3% ( $p=0.021$ ), Willebrand factor - 65.9% ( $p=0.007$ ). The degree of decrease in IDT was 21.5% ( $p=0.034$ ). The time of development of stable thrombosis during thromboelastography was significantly reduced in the subgroup of SARS-CoV2 (36.7%,  $p=0.018$ ). In contrast to the comparison group, the trend in the frequency of thromboembolic complications in SARS-CoV-2 patients was aimed at increasing.

**Keywords:** nonspecific ulcerative colitis; COVID-19; hemostasis; thrombotic complications.

Түйіндеме

## 2020-2021 ЖЫЛДАРДАҒЫ ПАНДЕМИЯ КЕЗІНДЕ SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯСЫМЕН АУЫРҒАН ОЙЫҚ ЖАРАЛЫ КОЛИТИ БАР НАУҚАСТАРДА ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ ТРОМБОЭМБОЛИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ

Гулбаршын К. Калимолдина<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2750-0617>

Жанна Е. Муздубаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9058-1878>

Зауреш К. Жумадилова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6211-6154>

Алида Ш. Каскабаева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5184-214X>

Ярослава Б. Ховаева<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

Даулет К. Муздыбаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> "Семей медицина университеті" КЕАҚ, Ішкі аурулар және ревматология кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Академик Е.А. Вагнер атындағы Пермь Мемлекеттік медицина университеті, Пермь қ., Ресей Федерациясы.

**Өзектілігі:** SARS-CoV-2 Коронавирустық инфекциясы, өзекті мәліметтерге сәйкес, гемостаз жүйесіндегі бұзылуларды тудырады және осылайша бірқатар басқа аурулардың ағымына теріс әсер етеді. Ойық жаралы колиттің патогенезінде гемостаздың және жергілікті гемоциркуляцияның бұзылуы маңызды рөл атқарады, бұл COVID-19 инфекциясынан кейін оларды бағалаудың өзектілігін анықтайды.

**Жұмыстың мақсаты:** SARS-CoV-2 инфекциясының гемостаз жүйесіне әсерін және ойық жаралы колиттің тромбоземболиялық асқыну қаупін салыстырмалы талдау.

**Зерттеу материалдары мен әдістері:** зерттеу дизайны – перспективалы бір орталықты клиникалық зерттеу. 2019-2022 жылдар кезеңінде СМУ КЕАҚ медициналық орталығында (Семей қ.) амбулаториялық және клиникалық бақылауда болған ойық жаралы колиті бар 92 пациент тексерілді, оның ішінде 2020-2021 жылдар пандемиясы кезеңінде клиникалық топқа енгізілген адамдар арасында SARS-CoV2 зертханалық және клиникалық расталған ауруының 57 жағдайы анықталды.

Гемостаз жүйесін зерттеу үшін АДФ-индукцияланған агрегацияны, фибриноген құрамын, АПТВ, РПДФ, РФМК, антитромбин III белсенділігін, фибринолиз уақытын анықтау пайдаланылды. Тромбоэластография жүргізілді. Тромбоземболиялық асқынулардың жиілігі актуалды әдіспен талданады.

**Зерттеу нәтижелері:** ойық жаралы колитпен ауыратын науқастар топтарында гемостаз жүйесінің қан тамырлары-тромбоциттер буынының бақылау тобынан асып кетуі, сондай-ақ өткен SARS-CoV2 тарихына тәуелділігі байқалды. SARS – CoV2-мен ауыратын науқастарда агрегация көрсеткіштерінің айтарлықтай артуы және дезагрегацияның төмендеуі анықталды. ИАТ деңгейі бойынша ол 24,6% ( $p=0,025$ ), СИАТ – 31,1% ( $p=0,019$ ), СА - 31,3% ( $p=0,021$ ), Виллебранд факторы - 65,9% ( $p=0,007$ ) құрады. ИДТ төмендеу дәрежесі 21,5% құрады.

( $R=0,034$ ). Тромбозластографиядағы тұрақты тромбоздың даму уақыты SARS-CoV2 (36,7%,  $p=0,018$ ) өткен кіші тобында айтарлықтай қысқарды. Салыстыру тобынан айырмашылығы, SARS-CoV-2-мен ауыратын адамдарда тромбоземболиялық асқынулардың жиілігі жоғарылауға бағытталған.

**Түйін сөздер:** спецификалық емес ойық жаралы колит; COVID-19; гемостаз; тромбоздық асқынулар.

#### Библиографическая ссылка:

Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Ховаева Я.Б., Муздыбаев Д.К. Состояние системы гемостаза и профилактика тромбоземболических осложнений у больных язвенным колитом, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 в ходе пандемии 2020-2021 гг. // Наука и Здравоохранение. 2023. 2 (Т.25). С. 16-22. doi 10.34689/SH.2023.25.2.002

Kalimoldina G.K., Muzdubaeva Zh.E., Zhumadilova Z.K., Kaskabaeva A.Sh., Khovaeva Ya.B., Muzdybaev D.K. The state of the hemostasis system and prevention of thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis who suffered SARS-CoV-2 infection during the 2020-2021 pandemic // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 2, pp. 16-22. doi 10.34689/SH.2023.25.2.002

Калимолдина Г.К., Муздубаева Ж.Е., Жумадилова З.К., Каскабаева А.Ш., Ховаева Я.Б., Муздыбаев Д.К. 2020-2021 жылдардағы пандемия кезінде SARS-CoV-2 инфекциясымен ауырған ойық жаралы колиті бар науқастарда гемостаз жүйесінің жағдайы және тромбоземболиялық асқынулардың алдын алу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 2 (Т.25). Б. 16-22. doi 10.34689/SH.2023.25.2.002

#### Актуальность

Пандемия SARS-CoV привела к изменению степени риска многих хронических заболеваний. В существенной степени это было связано со снижением возможностей системы здравоохранения в плане оказания необходимой высококвалифицированной помощи [16], но также с сочетанием патогенетических факторов коронавирусной инфекции с действующими, при наличии определенных заболеваний [31,10]. Наиболее яркими примерами служат патологии, связанные с атеросклерозом и хроническая патология бронхолегочной системы, при которой COVID-19 с одной стороны приводил к высокой смертности непосредственно при течении вирусного заболевания, с другой – способствовал развитию отдаленных осложнений [17,18]. В данных случаях негативные исходы были ассоциированы с повышением частоты тромбоземболических осложнений [1], и в меньшей степени непосредственно с развитием тяжелой полиорганной недостаточности [28].

Язвенный колит также относится к числу заболеваний, в патогенезе которых присутствует избыточная активация системы гемостаза, проявления которой могут быть связаны как с поражением непосредственно толстой кишки, так и с риском отдаленных тромбозов [6]. Естественно, любой фактор, односторонний с данными патогенетическими механизмами, дополнительно повышает вероятность тромбоземболических осложнений в «критических» местах сосудистой системы [21].

**Цель:** Сравнительный анализ влияния инфекции SARS-CoV-2 на состояние системы гемостаза и риск тромбоземболических осложнений при язвенном колите.

#### Материалы и методы исследования:

Проспективное одноцентровое клиническое исследование, в котором обследовано 92 пациента с язвенным колитом, находившихся под амбулаторным и клиническим наблюдением в условиях Медицинском центра НАО «Медицинский университет Семей» (г.Семей) в период с 2019-2022 гг.

**Критерии включения в исследование для основной группы:** возраст старше 18 лет; наличие клинически и инструментально верифицированного диагноза Язвенный колит; наличие клинически и лабораторно

верифицированного диагноза SARS-CoV2; информированное согласие на включение в исследование.

**Критерии включения в исследование для группы сравнения:** возраст старше 18 лет; наличие клинически и инструментально верифицированного диагноза Язвенный колит; отсутствие перенесенной инфекции SARS-CoV2 на основании двукратного лабораторного исследования (ПЦР) и отсутствия диагностического титра антител на момент первичного обследования; информированное согласие на включение в исследование.

**Критерии включения в исследование для контрольной группы:** возраст старше 18 лет; отсутствие диагноза Язвенный колит и других заболеваний толстой кишки; отсутствие сведений о перенесенном SARS-CoV2 на основании анамнестических данных и отсутствия диагностического титра антител на момент первичного обследования; отсутствие прививки от COVID-19 на момент обследования.

Общим критерием исключения из исследования являлся отказ от участия.

В период пандемии 2020-2021 гг. среди лиц, включенных в клиническую группу, определено 57 случаев лабораторно и клинически подтвержденного заболевания SARS-CoV2 (62,0%).

По срокам заболевания большинство этих пациентов могут быть распределены на 2 категории: 1 волны заболевания («дельта»-штамм SARS-CoV2, всего 19 человек) и 3 волны («омикрон»-штамм SARS-CoV2 – 31 человек). В остальных случаях штамм не поддается эпидемиологической идентификации, а иммунологическая - не производилась.

Проведено сравнение степени нарушений системы гемостаза, как в динамике, так и в сравнении с лицами, не имевшими клинико-лабораторного подтверждения наличия инфекции SARS-CoV2.

Для исследования системы гемостаза применены следующие методы. По сосудисто-тромбоцитарному звену – АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (индекс агрегации – ИАТ, суммированный индекс агрегации – СИАТ и индекс дезагрегации тромбоцитов – ИДТ). По плазменно-коагуляционному звену: фибриноген, АПТВ, ПВ (или ПИ), РПДФ, РФМК. По

противосвертывающим механизмам – антитромбин III. По фибринолизу – 12-АКЗФ [29].

Также проводилась тромбоэластография с использованием аппарата TEG 5000 (Haemoscope, США) [4].

Кроме того, проанализирована частота тромбоэмболических осложнений с учетом иных факторов риска. Анализ частоты осложнений осуществлен актуальным методом.

Для группы сравнения период наблюдения составил 3,0±0,3 года, для основной подгруппы перенесших инфекцию штамм «дельта» - 1,9±0,1 года, штамм «омикрон» - 1,1±0,1 года.

Контрольную группу для определения показателей системы гемостаза составили 80 практически здоровых лиц.

Статистические методы: при анализе использованы параметрические и непараметрические методы.

Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего (M±m). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента [26].

Анализ частоты тромботических и тромбоэмболических осложнений был проведен актуальным методом [25].

В качестве показателя статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принято p<0,05.

**Результаты исследования**

Нами был проведен комплексный анализ показателей системы гемостаза у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК), в том числе в зависимости от перенесенной инфекции COVID-19, результаты которого представлены в таблицах 1-3.

**Таблица 1. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в группах обследованных.**

(Table 1. Indicators of the vascular-platelet link of the hemostasis system in the groups of examined).

| Показатель             | Группа            |                          |                      |
|------------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
|                        | контрольная, n=80 | пациенты с НЯК, n=92     |                      |
|                        |                   | без SARS-CoV2 в анамнезе | перенесшие SARS-CoV2 |
| ИАТ, %                 | 47,3±3,6          | 54,5±4,3                 | 68,0±5,5*            |
| СА, ед. экстинкции/мин | 0,016±0,001       | 0,018±0,001              | 0,021±0,002*         |
| СИАТ, %                | 53,8±3,9          | 64,2±5,2                 | 70,5±5,4*            |
| ИДТ, %                 | 19,5±1,3          | 17,4±1,3                 | 15,3±0,9*            |
| ФВ, мг/мл              | 0,44±0,03         | 0,56±0,04*               | 0,73±0,05*®          |

*Примечание:* \* - наличие значимых различий с контрольной группой, p<0,05  
® - наличие значимых различий с группой без SARS-CoV2 в анамнезе, p<0,05

**Таблица 2. Показатели плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза в группах обследованных.**

(Table 2. Indicators of the plasma-coagulation link of the hemostasis system in the groups of examined).

| Показатель   | Группа            |                          |                      |
|--------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
|              | контрольная, n=80 | пациенты с НЯК, n=92     |                      |
|              |                   | без SARS-CoV2 в анамнезе | перенесшие SARS-CoV2 |
| АПТВ, с      | 35,7±2,9          | 32,5±2,6                 | 29,2±2,0             |
| ПИ, %        | 83,9±6,5          | 88,4±7,2                 | 95,7±8,1             |
| РФМК, мкг/мл | 2,1±0,2           | 4,9±0,3**                | 5,6±0,3**            |
| РПДФ, мкг/мл | 0                 | 5,0±0,3                  | 11,8±0,6@@           |
| ФГ, г/л      | 2,4±0,2           | 3,4±0,2*                 | 3,7±0,3*             |
| АТ III       | 98,0±5,4          | 88,7±5,1                 | 71,0±5,0*®           |
| ХП-АКЗФ      | 4,81±0,27         | 5,81±0,38*               | 8,09±0,57**®         |

*Примечание:* \* - наличие значимых различий с контрольной группой, p<0,05, \*\* - p<0,01  
® - наличие значимых различий с группой без SARS-CoV2 в анамнезе, p<0,05, @@ - p<0,01

В группах больных с язвенным колитом наблюдалось превышение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза над контрольной группой. При этом была выявлена и зависимость от наличия в анамнезе перенесенного SARS-CoV2.

Для группы пациентов, которые, согласно клиническим и лабораторным данным, не перенесли SARS-CoV2, была характерна тенденция к росту показателей теста АДФ-зависимой агрегации, не достигающая степени значимости ни по одному параметру.

Напротив, у пациентов, перенесших SARS-CoV2, во всех случаях повышение показателей агрегации и снижение – дезагрегации было значимым в сравнении с контрольной группой. Так, превышение уровня ИАТ составило 24,6% (p=0,025), СИАТ – 31,1% (p=0,019). Скорость агрегации также повышалась, различия достигали 31,3% (p=0,021). Степень снижения ИДТ,

отражающая замедление дезагрегации, составила 21,5% (p=0,034).

Только по содержанию в крови фактора Виллебранда было выявлено значимое превышение над контролем в группе больных, не перенесших SARS-CoV2 (на 27,3%, p=0,043). В то же время, у второй группы больных таковые различия составили 65,9% (p=0,007). Значимыми оказались также различия между группами по данному параметру (30,4%, p=0,035).

При анализе показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза также были выявлены значимые различия с контролем в обследованных группах пациентов с НЯК. При этом параметры, характеризующие первичные механизмы коагуляции, подвергались изменениям в наименьшей степени, величины АПТВ и ПИ не имели значимых различий с контролем в обеих подгруппах больных.

Напротив, показатели вторичных и конечных механизмов коагуляционного каскада были резко превышены. Так, содержание в крови РФМК в группе больных НЯК без SARS-CoV2 в анамнезе превосходило контрольный показатель на 133,4%, а у перенесших SARS-CoV2 – на 167,2% ( $p < 0,01$  в обоих случаях). различия по данному параметру между группами пациентов были незначимыми.

По показателю содержания РПДФ различия с контролем не оценивались, поскольку у здоровых лиц оно не определялось. Однако высокой степени значимости достигали различия между группами лиц без SARS-CoV2 в анамнезе и с таковым. Численные различия составляли 130,0% ( $p = 0,006$ ). Содержание в крови фибриногена было также выше у больных в сравнении с контрольной группой. У пациентов без

SARS-CoV2 в анамнезе различия составили 41,7% ( $p = 0,027$ ) после перенесенной коронавирусной инфекции - 54,2% ( $p = 0,019$ ).

Только в группе пациентов, перенесших SARS-CoV2, было определено значимое снижение активности антитромбина-III. Различия с контролем составили 27,6% ( $p = 0,015$ ), с группой больных без SARS-CoV2 в анамнезе – 20,2% ( $p = 0,044$ ).

Время фибринолиза значимо увеличивалось в обеих группах обследованных больных в сравнении с контролем, однако только на 20,8% при отсутствии SARS-CoV2 в анамнезе и на 68,3% - при наличии такового. Между группами различия составляли 39,3% и также были значимыми ( $p = 0,037$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,026$ ).

Данные, полученные при тромбоэластографии у обследованных пациентов, представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Показатели тромбоэластографии в группах обследованных.**

(Table 3. Indicators of thromboelastography in the examined groups).

| Показатель       | Группа            |                          |                        |
|------------------|-------------------|--------------------------|------------------------|
|                  | контрольная, n=80 | пациенты с НЯК, n=92     |                        |
|                  |                   | без SARS-CoV2 в анамнезе | перенесшие SARS-CoV2   |
| R, мин           | 7,3±0,5           | 6,7±0,5                  | 5,8±0,2* <sup>@</sup>  |
| K, мин           | 1,9±0,1           | 1,4±0,1*                 | 1,2±0,1*               |
| $\alpha$ , град. | 56±4              | 61±4                     | 66±4                   |
| МА, мм           | 54,1±3,5          | 63,0±3,5                 | 68,4±4,2*              |
| LY30, %          | 6,3±0,4           | 5,2±0,4*                 | 3,7±0,1** <sup>@</sup> |

Примечание: \* - наличие значимых различий с контрольной группой,  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$   
<sup>@</sup> - наличие значимых различий с группой без SARS-CoV2 в анамнезе,  $p < 0,05$

Время до начала свертывания (R) как у пациентов с НЯК, не имевших в анамнезе заболевания SARS-CoV2, так и при наличии такового было ниже, чем в контрольной группе, хотя значимые различия были выявлены только для подгруппы пациентов, перенесших SARS-CoV2 (20,5%,  $p = 0,030$ ).

Время развития устойчивого тромбообразования (K) также сокращалось только в подгруппе перенесенной коронавирусной инфекции (36,7%,  $p = 0,018$ ). Не было значимых различий по величине градуса  $\alpha$ , отражающего развитие процесса свертывания крови.

Напротив, показатель МА имел превышение над контрольными величинами в подгруппе перенесших инфекцию SARS-CoV2, а между подгруппами обследованных пациентов значимых различий не было.

Было выявлено снижение показателя LY30 у больных, при этом более значимые различия с контролем и значимые различия с группой сравнения были определены при наличии SARS-CoV2 в анамнезе (41,4% и 28,8% соответственно). На протяжении периода клинического наблюдения пациентов обеих групп был проведен анализ частоты тромботических осложнений (рисунок 1).

Видно, что, в отличие от группы сравнения, тренд частоты тромбозомболических осложнений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, был направлен на повышение, и, соответственно, число пациентов без таковых снижалось. Однако значимых различий определено не было, что требует дальнейшего наблюдения за пациентами основной группы (перенесшими коронавирусную инфекцию).

#### Обсуждение результатов

Развитие тромбозомболических осложнений у лиц, перенесших SARS-CoV-2, считается одной из основных

особенностей данной пандемии. Наиболее часто они имеют место у пациентов, предрасположенных к тромбозам, особенно у больных ИБС [19]. Однако и легочные, и венозные, и прочие источники тромбозов и эмболий также указываются исследователями в плане превышения частоты развития осложнений [6,30].

Неспецифический язвенный колит характеризуется сложным патогенезом, одним из компонентов которого является нарушение кровообращения в кишечной стенке [11], а потенциальными предикторами – гиперагрегация и гиперкоагуляция [22].

В течении НЯК ключевым механизмом является воспаление, которое само по себе изменяет функциональное состояние сосудистой стенки и способствует тромбообразованию [28]. Однако наличие дополнительных системных механизмов может являться ведущим фактором прогрессирования процесса [20].

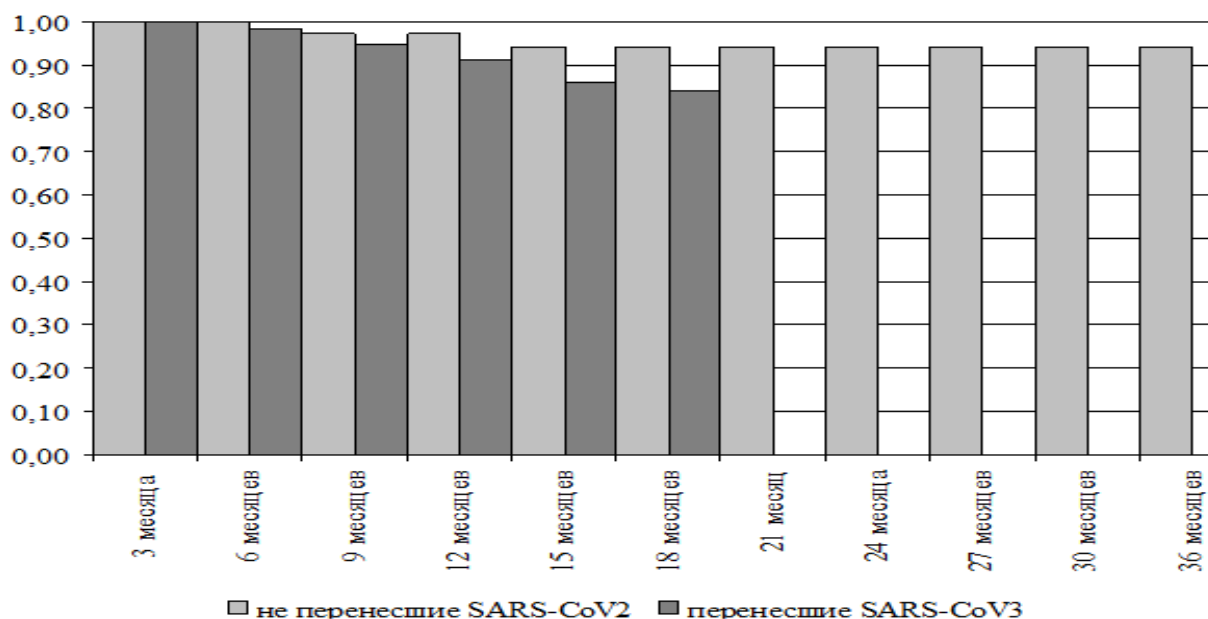
Уже в начале пандемии COVID-19 было обнаружено, что значительная часть риска негативных исходов заболевания связана с гемостазиологическими нарушениями, а именно – развитием характерной формы ДВС-синдрома в остром периоде [18,10].

Известно наличие формирования тромботических рисков после перенесенной инфекции COVID-19 у взрослых лиц [31,27]. Их проявления различны и реализуются, по мнению авторов, посредством патологической активации разных компонентов системы гемостаза и повреждения сосудистого эндотелия [23,16,7].

Неспецифический язвенный колит в силу своего патогенеза также приводит к изменениям со стороны системы гемостаза и в ряде случаев к повышению риска системных тромботических осложнений [13,14].

Соответственно, высока вероятность совмещения рисков тромбоза, ассоциированных с НЯК и перенесенным SARS CoV-2. Она реализуется в интерференции изменения функционального состояния системы гемостаза и сопутствующих механизмов [15].

Однако в подавляющем большинстве случаев исследований, ассоциирующих язвенный колит и COVID-19, рассматривалось влияние наличия колита, как хронического соматического заболевания, на исходы коронавирусной инфекции, но не наоборот [5].



**Рисунок 1. Число пациентов без тромбоземболических осложнений у обследованных больных НЯК в зависимости от перенесенного SARS-CoV-2.**

(Figure 1. The number of patients without thromboembolic complications in the examined patients with NAC, depending on the transferred SARS-CoV-2).

**Выводы:**

1. Выявлено наличие значимых нарушений нескольких показателей системы гемостаза, у пациентов с язвенным колитом, перенесших инфекцию SARS Cov-2 в сравнении с таковыми, не имевшими данной инфекции в анамнезе.

2. Не было выявлено существенных различий частоты тромбоземболических осложнений у пациентов с язвенным колитом, не переболевших SARS Cov-2 и имевших это заболевание в ходе пандемии.

**Конфликт интересов** - все авторы одинаково относятся к поиску литературы и написанию этой статьи.

**Разногласия** - авторы утверждают, что разногласий нет.

**Финансирование** - не проводилось.

**Литература:**

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.  
 2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. McGraw-Hill, 1994; М.: Практика, 1998. — 459 с.  
 3. Петрова Г.В., Грецова О.В., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. – 39 с.  
 4. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. - 26 с.  
 5. Abdulla M., Mohammed N., AlQamish J., Mosli M. Inflammatory bowel disease and COVID-19 outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Dec 9;12(1):21333. doi: 10.1038/s41598-022-25429-2.

6. Abou-Ismael M.Y., Diamond A., Kapoor S. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management // *Thromb Res.* Oct 2020; 194: 101–115.

7. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022; 63:44-57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001.

8. Ali M.A., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside // *Trends Cardiovasc Med.* 2021. 31 (3):143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.

9. Bieksiene K., Zaveckiene J., Malakauskas K., Vaguliene N., Zemaitis M., Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere // *Medicina (Kaunas).* 2021. 57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283.

10. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *JAMA.* 2020. 324(8): 799–801.

11. Bingmer K.E., Ebertz D.P., Violette A.K., Radow B.S., Rushing A.P., Loudon A.M., Moorman M.L. Multi-System Inflammatory Syndrome Presenting as Non-Specific Colitis: A Medical Diagnosis with a Surgical Presentation. *Am Surg.* 2021. Aug 12:31348211038572. doi: 10.1177/00031348211038572.

12. Briedis K., Aldujeli A., Aldujeili M., et al. Considerations for Management of Acute Coronary Syndromes During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic // *Am J Cardiol.* 2020. 131:115-119. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.039.

13. Bouchal S., Alami B. et al. Cerebral venous thrombosis during relapse of ulcerative colitis: Case report with review of literature // *J Med Vasc*. 2021. 46(1): 22-27. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.12.004.
14. Cheng K., Faye A.S. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2020; 26(12):1231-1241. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
15. Choudhury A., Sundaram M., Luwang T.T., Singh H., Sharma V. COVID induced mesenteric ischemia in a patient having ulcerative colitis and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in spite of thromboprophylaxis // *J R Coll Physicians Edinb*. 2023; doi: 10.1177/14782715221148642.
16. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms // *Vasc Med*; 2020. 25(5): 471–478.
17. Crook S.M., Quinton R.A. Cerebral Vascular Thrombosis Associated With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis // *Am J Forensic Med Pathol*. 2021; 42(1):81-84. doi: 10.1097/PAF.0000000000000592.
18. Gómez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C., Muñoz Martín A.J. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 // *Curr Probl Cardiol*. 2021. 46(3):100742. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742.
19. González-Calle D., Eiros R., Sánchez P.L. The heart and SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2022. 159(9):440-446. doi: 10.1016/j.medcli.2022.07.002.
20. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med*. 2020. 46(6): 1089–1098.
21. Hopkins C., Alanin M., Philpott C., Harries P., Whitcroft K., Qureishi A., Anari S., et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines // *Clin Otolaryngol*. 2021. 46(1):16-22. doi: 10.1111/coa.13636.
22. Krylov A.A., Kozlovich I.V., Stolov S.V. *The extraintestinal manifestations of nonspecific ulcerative colitis*. *Ter Arkh*. 1993; 65(2): 80-2.
23. Mei Z.W., van Wijk X.M., Pham H.P. et al. Role of von willebrand factor in COVID-19 associated coagulopathy // *J Appl Lab Med*. 2021. 6(5): 1305–1315.
24. Purohit D., Ahirwar A.K., Sakarde A., Asia P., Gopal N. COVID-19 and lung pathologies // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021. 42(4):435-443. doi: 10.1515/hmbci-2020-0096.
25. Ragos V., Adamopoulou M., Manoli A., Katsinis S., Papouliakos S., Dimas O., Tsiambas E., et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on oral carcinoma patients // *J BUON*. 2021; 26(5):1719-1722.
26. Scherer P.E., Kirwan J.P., Rosen C.J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective // *Elife*. 2022;11:e78200. doi: 10.7554/eLife.78200.
27. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review // *Am J Emerg Med*. 2021; 40:188-192. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.072.
28. Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology // *Nat Rev Cardiol*. 2021. 18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1.
29. Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S.M., Taghizadeh H. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19(3):345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
30. Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax*. 2021. 76(10): 970–979.
31. Zdanyte M., Rath D., Gawaz M., Geisler T. Venous Thrombosis and SARS-CoV-2 // *Hamostaseologie*. 2022. 42(4):240-247. doi: 10.1055/a-1661-0283..

#### References:

- Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza* [Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders]. M.: Newdiamed, 2001. - 296 p. [in Russian]
- Glantz S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]. McGraw-Hill, 1994; M.: Practice, 1998. - 459 p. [in Russian]
- Petrova G.V., Gretsova O.V., Starinsky V.V. *Kharakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazatelei primenyaemykh v onkologii: prakticheskoe posobie* [Characteristics and methods for calculating statistical indicators used in oncology: a practical guide]. – M.: FGU MNIOL im. P.A. Herzen Roszdrav, 2005. - 39 p. [in Russian]
- Yarets Yu.I. *Tromboelastografiya: osnovnye pokazateli, interpretatsiya rezul'tatov* [Thromboelastography: main indicators, interpretation of results]. - Gomel: GU "RSPC RMIEC", 2018. - 26 p. [in Russian]

#### Контактная информация:

**Калимолдина Губаршын Каппаскызы** – Кафедра внутренних болезней и ревматологии, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей., ул. Абая, 103.

**E-mail:** gubakk@mail.ru

**Телефон:** +7 775 402 95 87