Воронко Н.В., Дмитриев В.В.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Voronko N., Dmitriev V.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Свертывание крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластозами

Blood Coagulation in Children with COVID-19 Infection
and Hemoblastosis

Резюме

В данном исследовании представлены клинично-лабораторные данные 19 пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19. В результате анализа показателей пациентов проспективной группы установлено, что инфекция COVID-19 наиболее часто выявлялась у пациентов с острым лимфобластным лейкозом – 7 (36,8%) и острым миелобластным лейкозом – 7 (36,8%) из 19 пациентов.

У 7 (36,8%) пациентов инфекция протекала в бессимптомной форме, 8 (42,1%) – в легкой, 1 – средней тяжести и 3 – тяжелой. Большинство коагуляционных показателей у пациентов с гемобластозами не отличались от значений соответствующих показателей у детей в контроле. Статистически значимо превышали контроль показатели активности и содержания фактора Виллебранда, VIII фактора, Д-димеров, а также естественных антикоагулянтов. Описанные изменения у большинства пациентов сохранялись на протяжении как минимум 180 дней после начала заболевания. Профилактику низкомолекулярным гепарином (НМГ) проводили 1 пациенту с тяжелой формой инфекции COVID-19. Ни в одном случае не было зарегистрировано тромбозов у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: гемобластозы, инфекция COVID-19, свертывание крови, дети.

Abstract

This study presents and analyzes the clinical and laboratory data of 19 patients with oncohematological pathology and COVID-19 infection. As a result of the analysis of the prospective group, it was found that COVID-19 infection is most often associated with acute lymphoblastic leukemia – 36.8% and acute myeloid leukemia – 36.8% patients. In 7 (36.8%) cases the infection was asymptomatic, in a mild form – 8 (42.1%) cases. Most of the coagulation parameters in those with hemoblastosis did not differ from the values of the corresponding parameters in control children. There were statistically significant differences in the indices of von Willebrand factor, VIII factor, D-dimers, and natural anticoagulants. The described changes in most patients persisted for at least 180 days after the disease. Low molecular weight heparin prophylaxis was given to one patient with severe COVID-19 infection. However, we did not notice an increase in thrombosis in patients who underwent COVID-19.

Keywords: hemoblastosis, COVID-19 infection, blood coagulation, children.

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекция COVID-19 – потенциально тяжелая, острая респираторная патология, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме.

Авторы исследования [1] описывают более легкое течение заболевания у детей и подростков. Однако наличие факторов риска, таких как сердечно-сосудистая патология, хронические болезни легких, онкогематологические заболевания, может привести к развитию более тяжелых форм.

Авторы исследования [2] отмечают, что легкие формы COVID-19 у детей с онкологическими заболеваниями могут быть обусловлены более слабым иммунным ответом, что снижает воспалительную реакцию, необходимую для развития заболевания; у детей по сравнению со взрослыми более низкая способность к связыванию и экспрессии ангиотензинпревращающего фермента II, который участвует в иницировании процесса воспаления при заражении SARS-CoV-2. Тем не менее нельзя исключать возможность тяжелых случаев и даже смертельных исходов у детей с сопутствующей онкогематологической патологией. На данном этапе течение инфекционного процесса у пациентов онкогематологического профиля младше 18 лет недостаточно изучено, что заставляет искать новые подходы к диагностике и лечению.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения свертывания крови при инфекции COVID-19, осложнившей лечение детей с гемобластомами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 19 детей в возрасте от 2 до 18 лет (медиана 7 лет), находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с октября 2020 по июнь 2021 г., из них 13 (68%) мальчиков и 6 (32%) девочек.

Доказанная инфекция COVID-19, осложнившая лечение детей со злокачественными новообразованиями, стала основанием для включения в исследование 7 пациентов с ОЛЛ (1 – L1, 6 – L2); 3 – AML1; 2 – AML4; 1 – AML5; 1 – AML7; 1 – с ювенильным миелолейкозом; 1 – первичным иммунодефицитом; 1 – нейробластомой; 2 – лимфомой. Показаниями для обследования пациентов были следующие факторы: эпидемиологический анамнез (близкое общение с инфицированным или контактом 1-го уровня), появление катаральных явлений, повышение температуры свыше 37 °С, нарушение внешнего дыхания. Инфекция COVID-19 была доказана методом ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок). Пациенты с ОЛЛ имели позитивный тест на этапе индукции – 3, на этапе консолидации – 3, поддерживающую терапию получал 1 пациент. Позитивный ПЦР-тест имели 1 пациент с ОМЛ на этапе активной ПХТ, 4 пациента на этапе менее 360 дней от проведения ТГСК, 2 пациента после окончания специфической терапии. Пациенты с лимфомой и нефробластомой получали ПХТ на момент позитивного результата ПЦР-теста.

Как можно заметить, большинство пациентов на момент выявления SARS-CoV-2 получали полихимиотерапию. Все пациенты с ОЛЛ накануне COVID-19 принимали глюкокортикостероиды. На время доказанной инфекции COVID-19 химиотерапию основного заболевания останавливали.

С учетом различной нозологии основного заболевания, отличий в протоколах и этапах лечения, различной степени цитопении на момент выявления инфекционного осложнения у детей с гемобластомами среди обследованных выделено 3 группы в зависимости от числа тромбоцитов в периферической крови. В 1-ю группу вошло 9 пациентов с содержанием тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$, во 2-ю группу – 7 пациентов с содержанием тромбоцитов $(30-99) \times 10^9$ и в 3-ю группу – 3 пациента с содержанием тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9$.

Степень тяжести COVID-19 устанавливали согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 690 от 01.07.2020 [3]. В бессимптомной форме с отсутствием жалоб инфекция протекала у 7 (36,8%) пациентов. Легкая форма COVID-19 (острая респираторная вирусная инфекция с температурой тела выше $38,5^\circ\text{C}$, кашлем, выраженной слабостью, лихорадочно-интоксикационным синдромом без дыхательной недостаточности и признаков нарушения функции паренхиматозных органов) зарегистрирована у 8 (42,1%) пациентов. Нетяжелая пневмония с поражением нижних дыхательных путей без дыхательной недостаточности, подтвержденная рентгенологически, без РДС была у 1 (5,3%) ребенка. Тяжелая форма с лихорадочно-интоксикационным синдромом, выраженной слабостью, тяжелой пневмонией с дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, подтвержденная рентгенологически, наблюдалась у 3 (15,8%) детей. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Оценка клинического состояния в день подтверждения позитивной реакции ПЦР включала общий анализ крови (абсолютное количество лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов), биохимические показатели крови (билирубин общий, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, ЛДГ, С-реактивный белок).

Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей в возрасте от 5 до 10 лет, плановое обследование которых проведено в порядке прохождения ежегодного медосмотра перед началом учебного года.

Исследование свертывания включало: регистрацию активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен (1968); протромбинового времени (ПВ) по Quick (1935) с расчетом активности факторов протромбинового комплекса (ПК) и международного нормализованного отношения (МНО) с учетом чувствительности тромбопластина; тромбоинового времени по Biggs, Macfarlane (1962); определение содержания плазменного фибриногена, коагулируемого тромбином; выполнение качественной реакции на присутствие растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) с использованием стандартного набора F.S. TEST фирмы Stago, количественное определение ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме крови по тесту агглютинации с латексом набором PDF PLASMA фирмы Stago, количественное определение Д-димеров по тесту агглютинации

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов

Table 1
Characteristics of the examined patients

Анализируемый признак	Выделенные группы		
	1-я группа ≥100×10 ⁹	2-я группа (30–99)×10 ⁹	3-я группа ≤30×10 ⁹
Количество обследованных детей, %	9 (47,4%)	7 (36,8%)	3 (15,8%)
Мальчики, %	6 (66,7%)	4 (57,1%)	3 (100%)
Девочки, %	3 (33,3%)	3 (42,9%)	0
Возраст, лет	7,0	7,0	15,0
Нозология			
Острые лейкозы	6 (66,7%)	5 (71,4%)	3 (100%)
Лимфомы и солидные опухоли	3 (33,3%)	1 (14,3%)	–
Другие гематологические заболевания	–	1 (14,3%)	–
Тяжесть COVID-19:			
1) бессимптомная форма	2 (22,2%)	3 (42,9%)	–
2) легкая форма	5 (55,6%)	4 (57,1%)	1 (33,3%)
3) среднетяжелая форма	1 (11,1%)	–	–
4) тяжелая форма	1 (11,1%)	–	2 (66,7%)
Пневмония:			
есть	2 (22,2%)	–	2 (66,7%)
нет	7 (77,8%)	–	1 (33,3%)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,1 (1,7–10,5)	2,55 (2–44,2)	4,09 (1–5,63)
Нейтрофилы, %	47,0 (4,0–63,5)	10,8 (2,0–32,4)	57,0 (49–79)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,54 (0,04–17,9)	1,125 (0,02–4,6)	2,5 (0,5–4,4)
Моноциты, %	10 (1,0–17,9)	9,8 (6,0–17,7)	12,0 (11,2–19)
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,41 (0,19–3,17)	0,49 (0,06–2,59)	0,5 (0,2–0,6)
Наличие ЦБК, количество детей	5 (55,6%)	5 (71,4%)	3 (100%)
С-реактивный белок, 10 ^{–3} г/л	3,2 (0,28–10,6)	0,29 (0,12–4,6)	4,4 (2,5–19,6)

с латексом (Soria J. et al., 1983) набором D-Dimer Kit фирмы Instrumentation Laboratory (IL). Одностадийным клоттинговым методом у всех пациентов регистрировали активность факторов VIII. Иммунотурбидиметрическим методом определяли содержание и активность фактора Виллебранда. Регистрация структурных и хронометрических показателей выполнялась автоматическими коагулометрами ACL-9000 (Instrumentation Laboratory) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины R, равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты, независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза здоровых детей аналогичного возраста. За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную

норму, принимали результаты наблюдений, представленные в публикации Andrev M. et al., 1992. Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60.

Статистический анализ данных выполнен с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10–90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по двустороннему критерию Манна – Уитни (U). При оценке значимости статистических различий использовали порог значений для $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная характеристика результатов коагулограммы у пациентов 1–3-й групп в дебюте заболевания представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, большинство коагуляционных показателей у пациентов 1–3-й групп не отличались от значений соответствующих показателей у детей в контроле. Протромбиновое время у детей 1-й (13,3 (11,4–17,3) с) и 3-й (12,8 (12,5–14,6) с) групп было меньше ($p=0,014$ и $p=0,0222$ соответственно), чем в контроле (15,8 (14,8–16,9) с), что указывало на повышенную активность факторов протромбинового комплекса до 98 (70–107)% и 104 (83–108)% по сравнению ($p < 0,1$) с контролем – 81 (73–88)%. Фибриноген крови, коагулируемый тромбином, в сравниваемых группах также практически не отличался от контроля – 3,6 (3,1–3,9) г/л. Обращало на себя внимание повышение активности фактора VIII до 247,9 (170–325,8)% у детей 1-й группы, 205,5 (203–208)% – 2-й группы и 252,5 (198–307)% – 3-й группы, что существенно превышало референтный диапазон 60,0–154,0%. Содержание фактора Виллебранда у детей 1-й группы (247,9 (170–325,8)% ($p=0,0166$)), 2-й (170 (168–172)% ($p=0,0115$)) и 3-й (167 (162–170) ($p=0,0166$)) превышало контроль (92,0 (87,0–105,0)%). Аналогичная направленность изменений зарегистрирована для активности фактора Виллебранда.

На день подтверждения COVID-19 у большинства включенных в исследование пациентов выявлено повышенное, по сравнению с контролем, содержание РФМК, что косвенно указывало на ускоренное тромбообразование. Было отмечено повышение, по сравнению с контролем (0,07 (0,05–0,15) мкг/мл), содержания Д-димеров у детей 1-й (0,65 (0,22–7,32) мкг/мл ($p=0,001$)), 2-й (0,9 (0,78–5,56) мкг/мл ($p=0,0166$)) и 3-й (0,9 (0,78–5,56) мкг/мл ($p=0,0012$)) групп.

Активность антитромбина III у пациентов 1-й группы (102 (68–116)%) была ниже ($p=0,001$), чем в контроле (114,0 (103,0–117,0)%), у пациентов 2-й (126,5 (96–135)%) и 3-й (132 (118–139)%) групп практически не отличалась ($p < 0,1$) от контроля.

Также следует отметить относительный моноцитоз у пациентов всех групп, особенно выраженный у пациентов 3-й группы, – 12 (11,2–19)%, что свидетельствует об активации моноцитарно-макрофагальной системы. Пациенты этой группы преимущественно имели тяжелое течение заболевания.

Для определения длительности сохранения выявленных изменений свертывания крови мы оценивали данные коагулограммы в выделенных группах пациентов через 90 и 180 дней после постановки диагноза инфекции COVID-19.

Таблица 2

Показатели свертывания крови у пациентов 1–3-й групп в дебюте выявления инфекции COVID-19, результаты представлены как Ме (10–90-й процентилях)

Table 2

Indicators of blood coagulation in patients of 1, 2, 3 groups at the onset of detection of COVID-19 infection, the results are presented as Me (10–90) percentiles

Анализируемый показатель	1-я группа, n=9	2-я группа, n=7	3-я группа, n=3	Контроль, n=16
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), с	34,3 (26,7–38,7)	31,2 (23,8–0,5)	27 (19–37)	29,7 (28,0–34,0)
АПТВ пациент / АПТВ контроль (R), усл. ед.	1 (0,75–1,09)	0,9 (0,76–1)	1 (0,76–1,1)	1,0 (0,96–1,2)
Протромбиновое время, с	13,3 (11,4–17,3)	14,7 (13–16,2)	12,8 (12,5–14,6)	15,8 (14,8–16,9)
Активность факторов, %	98 (70–107)	84 (72–101)	104 (83–108)	81 (73–88)
INR, усл. ед.	1,01 (0,9–1,2)	1,13 (1,07–1,21)	1,18 (1,17–1,22)	1,13 (1,07–1,21)
Тромбиновое время (ТВ), с	16,1 (14–17,1)	16,7 (13,9–16,9)	16,4 (15,3–17,3)	16 (15,5–16,5)
R, усл. ед.	1,15 (1,1–1,2)	1,15 (1,14–1,15)	1,19 (1,16–1,2)	1,18 (1,14–1,19)
Фибриноген крови, коагулируемый тромбином, г/л	4 (2,96–5,1)	4,95 (0,81–6)	3,4 (2–3,85)	3,6 (3,1–3,9)
Активность фактора VIII, %	247,9 (170–325,8)	205,5 (203–208)	252,5 (198–307)	87 (60,0–154,0)
Фактор Виллебранда (Ag vWF), %	247,9 (170–325,8)*	170 (168–172)*	167* (162–170)	92 (87,0–105,0)
Активность фактора Виллебранда (vWF:RCo), %	200* (200–400,1)	197 (190–204)*	273* (220–326)	89 (42,0–162,0)
vWF:RCo / Ag vWF	1,24	1,21	1,63	–
Д-димер, мкг/мл	0,65 (0,22–7,32)*	1,49 (0,36–6,87)*	0,9* (0,78–5,56)	0,07 (0,05–0,15)
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	2,36* (1,54–24,3)	3,98 (2,03–17,72)	3,2* (3,08–11,9)	1,5 (0,5–4,5)
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мкг/мл	4,78 (1,0–14,2)	4,9* (2,4–52,3)	3,4 (3,37–6,9)	2,5 (1,5–5,5)
Антитромбин III, %	102,0 (68,0–116,0)	126,5 (96–135)	132 (118–139)	114 (103,0–117,0)
Протеин С, %	87,0 (53,0–118,0)	99,5 (64–145)	179 (81–194)	88,0 (73,0–99,0)
Протеин S, %	114 (87–134)	121 (107–140)	137 (88–194)	121 (117–127)
Тромбоциты крови, 109/л	163* (105–295)	67* (44–90)	20 (15–30)*	288 (219–395)

Примечание: * достоверность различия по сравнению с контролем $p < 0,05$ по U-test.

На 90-й день от постановки диагноза нами было отмечено сохранение практически всех изменений, присутствовавших в дебюте заболевания. Сохранялось значимое увеличение активности VIII фактора у пациентов 1-й и 3-й групп (209,89 (163–307,8)% и 215 (176–356)% соответственно). Содержание фактора Виллебранда у пациентов 1-й группы (219 (190,1–289)% ($p=0,0012$)), 2-й группы (138 (110–149)% ($p=0,0002$)), 3-й группы (125 (98–136)%), а также активность фактора Виллебранда у пациентов всех групп превышали значения контрольной группы (92 (87,0–105,0)%). Уровень Д-димеров у пациентов 1-й (0,17 (0,07–1,2) мкг/мл), 2-й (0,1 (0,05–0,4) мкг/мл) и 3-й групп (2,9 (1,8–6,9) мкг/мл) сохранялся повышенным относительно группы контроля (0,07 (0,05–0,15) мкг/мл). У пациентов 1-й и 2-й групп сохранялось увеличение РФМК (3,3 (1,0–3,8) мкг/мл и 4,5 (1,7–13,2) мкг/мл соответственно) по сравнению с контролем (2,5 (1,5–5,5) мкг/мл).

К 180-му дню после регистрации инфекции COVID-19 исследуемые показатели свертывания крови все еще не достигли показателей контрольной группы. Активность фактора VIII у пациентов 1-й (112 (89–197)% и 3-й групп (127 (90–154)%) превышала контроль (87,0 (60,0–154,0)%). Аналогично сохранялось увеличение антигена фактора Виллебранда у пациентов 1-й (107 (87–158)%) и 3-й групп (113 (78–128)%) в сравнении с контролем (92 (87,0–105,0)%). Уровень Д-димеров, РФМК приближался к значениям контрольной группы.

Данные изменения у детей можно рассматривать как маркер перенесенной инфекции COVID-19.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению исследователей [4], в остром периоде инфекции COVID-19 характерны незначительное увеличение ПВ, рост фибриногена и тромбоцитопения на фоне повышения Д-димеров. Метаанализ 9 исследований [4] показал, что количество тромбоцитов статистически значимо ниже при тяжелом клиническом течении SARS-CoV-2 и что уменьшение количества тромбоцитов коррелирует с увеличением летальности при COVID-19. Результаты нашего исследования подтверждают данные, представленные исследователями [4]. Среди 3 обследованных пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19 2 пациента (66,7%) имели уровень тромбоцитов менее 30×10^9 . Однако следует отметить, что выраженность тромбоцитопении была связана с основным заболеванием, а также с проводимой полихимиотерапией.

Особенностью пациентов с гемобластозами [4] является невозможность достоверно оценить влияние инфекции COVID-19 на ключевые показатели свертывания (АПТВ, ПВ, фибриноген). У обследованных пациентов изначально присутствовали коагуляционные сдвиги вследствие патогенетических механизмов основного заболевания либо на фоне применения ряда противоопухолевых лекарственных средств. У детей с легкой или бессимптомной формой инфекции, осложнившей основное заболевание, выявлены изменения (снижение активности факторов протромбинового комплекса, гипофибриногенемия, тромбоцитопения), свойственные преимущественно для гемобластоза на фоне специфической химиотерапии.

Средняя концентрация фибриногена у людей, инфицированных SARS-CoV-2, обычно колеблется в пределах верхней границы нормы, что, скорее всего, связано с продолжающимся воспалительным процессом в организме [5]. Также и повышение Д-димеров у пациентов отражает не столько процесс тромбообразования, сколько реакцию воспаления на повреждение сосудистой стенки. У пациентов с COVID-19, не имевших гематологических заболеваний, были диагностированы не только очевидные симптоматические тромбозы глубоких и центральных сосудов (вены, легочная артерия, сердце, сосуды головного мозга, почек, печени), но и признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который прижизненно доказать довольно сложно. Авторы [5] предполагают, что при COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла может лежать в основе поражения многих органов вплоть до полиорганной недостаточности. За все время наблюдения нами не было зарегистрировано ни одного случая симптоматического тромбоза крупных сосудов у пациентов детского возраста, перенесших инфекцию COVID-19 в течение 6 последних месяцев.

По последним данным [6], наиболее значимым показателем степени повреждения сосудистой стенки является рост активности фактора Виллебранда на фоне повышения активности ФVIII. Это представляет угрозу тромботических осложнений в основном сосудов легких. По мнению исследователей [7], поражение альвеол вызывает местная воспалительная реакция, которая сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов. Активация моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилов (вторичный гемофагocитарный синдром) в совокупности приводит к увеличению площади повреждения, в том числе эндотелиальных клеток мелких кровеносных сосудов легких, которые теряют свои естественные антикоагулянтные свойства.

На фоне повышения активности факторов свертывания и факторов повреждения сосудистой стенки нами выявлено относительное повышение активности естественных антикоагулянтов (АТЗ, протеины С и S). При бессимптомной и легкой формах заболевания это обеспечивало противотромботическую защиту пациента, особенно на фоне тромбоцитопении [8]. Поэтому ни один из наших пациентов с легкой или бессимптомной формой COVID-19 не получал антикоагулянтов. Один из пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19 получал профилактику НМГ в связи с наличием в анамнезе сопутствующих факторов риска (избыток массы тела, хроническая почечная, печеночная и сердечная недостаточность) и нормальным уровнем тромбоцитов. Двое других пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19, хотя и имели аналогичные анамнестические факторы риска, антикоагулянты с целью профилактики тромбоза не получали в связи со стойкой тромбоцитопенией (менее 20×10^9), осложнившей лечение гемобластоза.

Анализ результатов исследования позволяет высказать предположение о возможности не назначать рутинную антикоагулянтную профилактику тромбозов пациентам в возрасте до 18 лет с легкой или бессимптомной формой COVID-19, осложнившей течение гемобластоза, особенно в состоянии тромбоцитопении.

Однако у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами инфекции COVID-19 вопрос назначения антикоагулянтов должен рассматриваться комплексно с учетом:

- 1) факторов риска (ожирение, медикаментозная гипергликемия, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, токсический гепатит в анамнезе и т. д.);
- 2) наличия синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) (не только поражение легких, но и острое повреждение почек, острая печеночная и сердечная недостаточность и т. д.);
- 3) предшествующего приема лекарственных средств, в том числе противоопухолевых, влияющих на систему свертывания;
- 4) содержания тромбоцитов в периферической крови;
- 5) доступности различных форм антикоагулянтных препаратов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что инфекция COVID-19 наиболее часто выявлялась среди пациентов с острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозами. Большая часть пациентов переносила инфекцию в бессимптомной и легкой форме. У детей с легкой или бессимптомной формой инфекции, осложнившей основное заболевание, выявлены изменения свертывания крови, свойственные для гемобластоза на фоне специфической химиотерапии. Увеличение активности фактора Виллебранда и VIII фактора, уровня Д-димеров, а также активности естественных антикоагулянтов у большинства пациентов сохраняется на протяжении как минимум 180 дней после перенесенной инфекции. Подход к назначению антикоагулянтной профилактики у пациентов онкогематологического профиля должен быть комплексным и индивидуальным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Welkers M.R., Han A.X., Reusken C.B., Eggink D. (2021) Possible host-adaptation of SARS-CoV-2 due to improved ACE2 receptor binding in mink. *Virus Evolution*, vol. 7 (1). doi:10.1093/ve/veaa094
2. Zhou F., Yu T., Du R. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, vol. 395(10229), pp. 1054–1062.
3. MZ (2021) Ob izmenenii prikaza Ministerstva zdravooohraneniya Respubliki Belarus' ot 17 dekabrya 2020 g. № № 1359: Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Respubliki Belarus' ot 18.06.2021 № 715 [On changing the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated December 17, 2020 No. 1359: Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 18, 2021 No. 715].
4. Sadykova D.I., Anohin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Makarova T.P., Samojlova N.V., Arafat Ahmed, Mel'nikova Yu.S. (2020) Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) u detej s ostrym limfoblastnym lejkiozom [New coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia]. *Ros vestn perinatal i pediatr*, vol. 65(5), pp. 198–203. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–198–203
5. Martin-Moro F., Marquet J., Piris M. (2020) Survival study of hospitalised with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br. J. Haematol.*, vol. 190 (1), pp. 16–20.
6. Burcu Belen-Apak F., Saralioglu F. (2020) Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J. Thromb. Thrombolysis*. doi: 10.1007/s11239-020-02129-0
7. Klimovich V.G., Pervakova A.V. (2020) Vtorichnyj gemofagocitarnyj sindrom u vzroslyh bol'nyh. Analiz 91 nablyudeniya [Recurrent hemophagocytic syndrome in adult patients. Analysis of 91 observations]. *Onkologematologiya*, vol. 15(4), pp. 52–64.
8. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. (2020) Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, vol. 506, pp. 145–148.

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: voronkonv2021@gmail.com, dmitrievhaematio@mail.ru