

УДК 616.12-009.72:616.151.5:[616.9:578.834.

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-718-726](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726)

**Козачишин Наталія Іванівна** асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, тел.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

**Нетяженко Василь Захарович** член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, тел.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ COVID-19 ІНФЕКЦІЇ

**Анотація.** У статті наведені результати дослідження пацієнтів з хронічним коронарним синдромом (ХКС) після COVID-19 інфекції. Метою роботи було дослідити зміни функціональної активності тромбоцитів за допомогою лазерної агрегатометрії. 67 хворих з ХКС та коморбідними станами (цукровий діабет, фібриляція передсердь) були розділені на 2 групи: 1 група (n=35) пацієнти з ХКС, які впродовж останнього року хворіли COVID-19; 2 група (n=32) пацієнти з ХКС без перенесеної COVID-19 інфекції. Всі пацієнти отримували антитромбо-цитарну терапію (аспірин, клопідогрель, тікагрелор). Статистичне оброблення здійснювали за допомогою програми MedStat v.5.2 з використанням критерію W Шапіро-Уїлка та критерію «U» (Віллоксона-Манна-Уїтні). Достовірними вважалися відмінності при  $p < 0,05$ . Аналізуючи показники спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, у 1 та 2 групах за кривою світлопропускання спостерігалось підвищення ступеня та швидкості спонтанної агрегації, відносно контрольної групи  $p < 0,01$ . Між групами 1 та 2 дані відрізнялись на рівні  $p < 0,05$ . З індукторами за кривою світлопропускання у двох групах статистично значимі були показники з індукторами АК, адреналіном, колагеном на рівні  $p < 0,05$ , відносно контролю. При індукції з АДФ та ристоміцином результати між групами та з групою контролю не відрізнялись на рівні  $p > 0,05$ . У пацієнтів з ХКС, навіть на фоні отриманого лікування антитромбоцитарними препаратами, слід враховувати, що COVID-19 може вважатись додатковим фактором ризику реактивації тромбоцитарного гемостазу. Перспективним залишається дослідження тромбоцитарного гемостазу у постковідних пацієнтів з аналізом віддалених наслідків.

**Ключові слова:** тромбоцитарний гемостаз, агрегація тромбоцитів, агрегатограма, COVID-19, хронічний коронарний синдром, коморбідність.

**Kozachyshyn Nataliia Ivanivna** Assistant Department of Propaedeutics of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, tel.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

**Netiazhenko Vasyl Zakharovych** Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine Professor, Head of Department Propedeutics of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, tel.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0001-9697-4421>

### **CHARACTERISTICS OF CHANGES IN PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME AFTER THE COVID-19 INFECTION**

**Abstract.** The article presents the results of a study of patients with chronic coronary syndrome (CCS) after COVID-19 infection. The aim of the work was to investigate changes in the functional activity of platelets using laser aggregometry. 67 patients with CCS and comorbid conditions (diabetes mellitus, atrial fibrillation) were divided into 2 groups: 1 group (n=35) patients with CCS who were sick with COVID-19 during the last year; group 2 (n=32) patients with CCS without a history of COVID-19 infection. All patients received antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel, ticagrelor). Statistical processing was performed using the MedStat v.5.2 program using the Shapiro-Wilk W test and the "U" (Wilcoxon-Mann-Whitney) test. Differences at  $p < 0.05$  were considered significant. Analyzing indicators of spontaneous and induced aggregation of platelets, an increase in the degree and speed of spontaneous aggregation was observed in groups 1 and 2 on the light transmission curve, relative to the control group  $p < 0.01$ . Data differed between groups 1 and 2 at the  $p < 0.05$  level. With inducers on the light transmission curve in two groups, indicators with inducers of AK, adrenaline, collagen were statistically significant at the level of  $p < 0.05$ , relative to the control. When induced with ADP and ristomycin, the results between the groups and the control group did not differ at the  $p > 0.05$  level. In patients with CCS, even on the background of received treatment with antiplatelet drugs, it should be taken into account that COVID-19 can be considered an additional risk factor for reactivation of platelet hemostasis. The study of platelet hemostasis in post-covid patients with the analysis of long-term consequences remains promising.

**Keywords:** platelet hemostasis, platelet aggregation, aggregogram, COVID-19, chronic coronary syndrome, comorbidity.

**Постановка проблеми.** COVID-19 став причиною розвитку тромботичних ускладнень, особливо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та коморбідними станами. Ця проблема і досі залишається актуальною, незважаючи на офіційне скасування епідемії. Вплив коронавірусної хвороби спричинює значні зміни на молекулярному рівні. Наслідком цього є ендотеліальна дисфункція і порушення балансу коагуляційної, фібринолітичної, антикоагулянтної систем та системи комплементу [1]. Ендотелій стінок артеріальних і венозних судин, у відповідь на запальний процес продукує численну кількість протизапальних речовин, включаючи тромбоцити, що лежать в основі коагулопатії COVID-19 [2]. Дослідження віддалених результатів досі залишається актуальною проблемою, навіть у вакцинованих пацієнтів.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** В період розпалу COVID-19, встановлено його тропність не тільки до клітин легеневої тканини, але й до інших органів, включаючи серце, нирки та печінку. Така дія вірусу потенціює наявні хронічні захворювання і погіршує перебіг стану пацієнта [3]. Особи із наявними серцево-судинними захворюваннями мають підвищений ризик смертності. В системі Охорони здоров'я контроль рівня захворюваності сприяє уникненню загострень та летальних наслідків [4].

**Мета статті** – нашого дослідження проаналізувати вплив COVID-19 на зміну тромбоцитарного гомеостазу у хворих з ішемічною хворобою серця.

**Виклад основного матеріалу.** У дослідженні взяли участь 67 хворих (середній вік  $65,2 \pm 8,6$ ), на хронічний коронарний синдром (ХКС), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Виділили наступні групи обстежуваних: 1 групу хворих ( $n=35$ ) склали пацієнти з ХКС, які впродовж останнього року хворіли на COVID-19. Діагноз було верифіковано на основі раніше проведеного тесту ПЛР чи виписки зі стаціонару з підтвердженням COVID-19, відповідно до методик тестування [5]. 2 група ( $n=32$ ) пацієнти з ХКС, які не хворіли COVID-19. Окрім основного захворювання (ХКС) та артеріальної гіпертензії, супутніми в обох групах були цукровий діабет та фібриляція передсердь. На момент обстеження пацієнти отримували антиагрегантну терапію (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, тікагрелор). Стан функціональної активності тромбоцитів вивчали за допомогою лазерної агрегатометрії турбідометричним методом за Борном [6] і аналізом флуктуації світлопропускання (для оцінки середнього розміру агрегатів) з оцінкою спонтанної та індукованої агрегації: аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоновою кислотою (АК), адреналіном, колагеном, ристоміцином. У обстежуваних здійснювали забір 9 мл венозної крові у пробірку із 3,8% розчином цитрат натрію відповідно до загальноприйнятої методики [7].

Реєстрацію показників агрегації здійснювали на аналізаторі BIOLA LA230-2 з використанням програми AGGR. За результатами дослідження отримували агрегатограму із наступними параметрами: за кривою світлопропускання визначали ступінь агрегації (%), швидкість (%/хв) та час (хв); за кривою середнього розміру агрегатів – ступінь (відносні одиниці (ВО)), швидкість (відносні одиниці/хв (ВО/хв)) та час (хв).

Статистичну проводили за допомогою програми MedStat v.5.2. Для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій W Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл відрізнявся від нормального, застосовували метод описової статистики: медіана (Me) і квартилі [нижній і верхній квартилі] та критерій «U» (Вілкоксона-Манна-Уїтні). Множинні порівняння для 3 вибірок здійснювали на основі рангового однофакторного аналізу Крускала-Уолліса (за критерієм Данна). Статистично достовірними відмінностями вважалися ті, при яких значення р-критерію становило  $p < 0,05$ .

Дослідження агрегації тромбоцитів дозволяє виявити ризик виникнення тромбозів. Використання антитромбоцитарних лікарських засобів у пацієнтів які хворіли COVID-19.

Аналізуючи дані показників спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів (таблиця 1) у групі хворих, які перенесли COVID-19 спостерігається підвищення кривої світлопропускання спонтанної агрегації тромбоцитів (ступінь 2,65% [1,22; 5,44] vs 0,41% [0,20; 0,81]  $p < 0,01$ ), її швидкість (2,15 %/хв [1,74; 3,29] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p < 0,01$ ), та час (4,36 хв. [3,59; 4,53] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06]  $p < 0,01$ ) відносно групи контролю. У пацієнтів з хронічним коронарним синдромом в анамнезі яких відсутні дані COVID-19 теж спостерігались зміни у функціональній активності тромбоцитів (ступінь 1,36% [0,82; 2,16] vs 0,41% [0,20; 0,81]  $p < 0,01$ ), її швидкість (1,73 %/хв [1,38; 2,19] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p < 0,01$ ), та час (4,19 хв. [3,25; 4,42] vs 2,42 [0,20; 3,06]  $p < 0,01$ ) відносно групи контролю. Між групами 1 та 2 дані за ступенем та швидкістю кривої світлопропускання відрізнялись на рівні  $p < 0,05$ . З індукторами за кривою світлопропускання у двох групах статистично значимі були показники з індукторами АК, адреналіном, колагеном на рівні  $p < 0,05$  відносно контролю. При індукції з АДФ та ристоміцином, результати між групами та з групою контролю не відрізнялись на рівні  $p > 0,05$ .

Таблиця 1

## Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу

Показники		Хронічний коронарний синдром n=67		Група контролю	p
		Група 1 (n=35)	Група 2 (n=32)		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,65** [1,22; 5,45]	1,36 ** [0,82; 2,16]	0,41 [0,20; 0,81]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Швидкість %/хв	2,15** [1,74; 3,29]	1,73** [1,38; 2,19]	1,13 [0,87; 1,63]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Час, хв	4,36** [3,59; 4,53]	4,19** [3,25; 4,42]	2,42 [0,20; 3,06]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
АДФ-індукована	Ступінь, %	64,3 [36,6; 74,7]	48,2 [24,2; 73,8]	63,2 [58; 68,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	69,5 [53,9; 84,6]	62,5 [39,0; 79,3]	71,1 [58,8; 75,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,39 [1,59; 4,53]	4,16 [1,13; 4,47]	4,39 [4,13; 4,46]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
АК-індукована	Ступінь, %	17,3** [8,9; 53,5]	11,0** [3,54; 55,6]	64,9 [57,5; 71,2]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	40,3* [11,9; 69,5]	20,6** [20,6; 84,9]	68,1 [52,6; 83,6]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,22* [2,58; 4,45]	4,13* [2,41; 4,49]	4,48 [4,26; 4,54]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
Адреналін-індукована	Ступінь, %	33,2** [20,2; 61,8]	40,4** [11,4; 59,9]	59,9 [48,3; 64,4]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	23,5** [16,6; 39,1]	27,75** [10,9; 37,2]	36 [29,6; 45,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,53 [4,44; 4,56]	4,41 [4,16; 4,54]	4,55 [4,49; 4,58]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
Колаген-індукована	Ступінь, %	63,5 [14,4; 74,6]	22,35** [3,03; 68,5]	69,8 [64,4; 73,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	39,2** [10,3; 64,9]	14,3** [4,28; 64,5]	79,5 [71,7; 87,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,51 [4,32; 4,55]	4,46 [4,03; 4,57]	4,47 [4,37; 4,53]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	64,6 [35,8; 87,6]	41,4 [12,9; 77,45]	65,7 [59,4; 75,3]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	59,8 [26,2; 96]	56,15 [13,3; 82,1]	58,3 [47,8; 72,6]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,37 [3,45; 4,57]	4,30 [3,14; 4,49]	4,41 [4,18; 4,47]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи

2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\* p&lt;0,05 ; \*\*p&lt;0,01

Оцінюючи показники середнього розміру агрегатів (таблиця 2), визначили, що зміна ступеня та швидкості у всіх групах дослідження в порівнянні із контролем була достовірною тільки при використанні індукторів АК, адреналіну та колагену  $p < 0,01$ . При використанні ристоміцину достовірність даних виявлена тільки у 1 групі пацієнтів  $p < 0,05$ . Результати між двома досліджуваними групами не мали статистично значимих відмінностей  $p > 0,05$ .

Таблиця 2

**Показники параметрів середнього розміру агрегатів  
тромбоцитарного гемостазу**

Показники		Хронічний коронарний синдром		Група контролю	p
		Група 1 (n=35)	Група 2 (n=32)		
Середній розмір агрегатів					
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,26 [1,07; 1,66]	1,23 [0,99; 1,92]	1,19 [1,05; 1,39]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО/хв	0,43 [0,19; 0,68]	0,38 [0,27; 0,67]	0,39 [0,24; 0,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,47 [2,40; 4,53]	4,14 [2,37; 4,47]	3,55 [1,01; 4,41]	$p_1-p_2 > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	9,95 [7,28; 13,2]	10,9 [6,94; 15,9]	15,8 [11,5; 19,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО/хв	26,4 [18,1; 39,5]	38,85 [15,6; 51,5]	47,0 [29,2; 65,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,27 [0,20; 0,32]	0,25 [0,19; 0,40]	0,16 [0,15; 0,21]	$p_1-p_2 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	3,71** [2,15; 7,77]	3,59** [1,79; 8,63]	13,9 [10,9; 16,8]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО/хв	2,32** [0,87; 10,6]	1,78** [0,59; 14,8]	41,8 [26,7; 54,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,28 [0,03; 1,54]	0,09 [0,03; 2,39]	0,40 [0,34; 1,08]	$p_1-p_2 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	6,48** [3,38; 10,3]	6,86** [3,25; 9,35]	11,9 [7,44; 14,8]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО/хв	8,25* [4,05; 16,4]	8,95** [4,1; 11,5]	14,2 [9,51; 22,9]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,28 [1,04; 2,05]	1,34 [0,82; 2,22]	2,07 [1,11; 2,36]	$p_1-p_2 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	5,99** [3,36; 10,9]	3,98** [2,01; 8,51]	14,2 [10,9; 18,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО/хв	12,5** [1,78; 21]	2,11** [0,99; 15,6]	45,3 [31,5; 58,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,11 [0,34; 2,18]	1,19 [0,31; 2,20]	0,53 [0,44; 1,15]	$p_1-p_2 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	8,43* [5,74; 10,8]	9,46 [4,59; 14,5]	11,7 [9,54; 16,9]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО/хв	16* [7,43; 30,8]	20,1 [5,25; 41,4]	24,7 [16,3; 41,7]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,42 [0,26; 1,26]	0,26 [0,19; 2,10]	0,50 [0,29; 1,16]	$p_1-p_2 > 0,05$

Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи

2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$

## Висновки

1. У пацієнтів, в анамнезі яких була COVID-19 інфекція, активність спонтанної агрегації є збільшеною та прискореною в порівнянні із тими, в кого не було COVID-19.

2. Наявність коморбідної патології може прогностично несприятливо впливати на зміни функціональної активності тромбоцитів.

3. У пацієнтів з хронічним коронарним синдромом, які приймають антитромбоцитарну терапію, слід враховувати, що COVID-19 може вважатись додатковим фактором ризику реактивації тромбоцитарного гемостазу, навіть на фоні отриманого лікування.

## Література:

1. Luo HC, You CY, Lu SW, Fu YQ. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2021 Jan;100(1):45-52. doi: 10.1007/s00277-020-04305-x. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079220; PMCID: PMC7572245.

2. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willi N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020 Aug;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32364264; PMCID: PMC7496150.

3. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schröder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Püeschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.

4. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMCID: PMC7198856.

5. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33126180; PMCID: PMC7584564.

6. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962. Vol. 194. P. 927-929

7. Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, Lowe G, Platton S; British Society for Haematology Guidelines. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2021 Oct;195(1):46-72. doi: 10.1111/bjh.17690. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34435350.

## References:

1. Luo HC, You CY, Lu SW, Fu YQ. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2021 Jan;100(1):45-52. doi: 10.1007/s00277-020-04305-x. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079220; PMCID: PMC7572245.

2. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willi N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020 Aug;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32364264; PMCID: PMC7496150.