

COVID-19 ФОНИДАГИ ГЕМАТОЛОГИК БУЗИЛИШЛАР

Шокирова Ф.Ж.

Тошкент давлат тиббиёт университети

Аннотация

Коронавирус касаллиги 2019 йилда янги SARS-CoV-2 вирус штамми билан чақирилган касаллик бўлиб, Хитойда Юхан шахридан келиб чиққан, 2020 йил 12 мартда глобал пандемия деб эълон қилинган. COVID-19 инфекциясини оғир кечиши бўйича юқори хавф гуруҳга кекса ёшдагилар ва ёки сезиларли ёндош касалликлари бор инсонлар киради.

Қонда гемоглобин ва темир концентрациясини пасайиши тўғрисидаги маълумотлар COVID-19 инфекцияси темир етишмовчилиги ривожланиши билан боғлиқлигини тасдиқлашга имкон беради. Шунинг учун COVID-19 инфекциясида темир захирасини босқичли терапия ёрдамида тўлдириш лозим.

Ўтказилган тадқиқотларни бор маълумотларига асосан COVID-19 инфекциясида темир билан юклама кузатилмайди, балки ўткир фаза оқсил ферритинни концентрациясини ошиши кузатилади. Бундан ташқари, бор маълумотлар COVID-19 да кўпроқ темир етишмовчилигини кутиш мумкинлигини билдиради. Кейинги тадқиқотлар темир алмашувини ва камқонликни коронавирус инфекциясини патофизиологияси, даволаш ва прогнозга таъсирини ўрганишга қаратилган бўлиши кераклигини кўрсатади.

Калит сўзлар: COVID-19, ферритин, C реактив оқсил, гемоглобин, зардоб темири, гипоксия, D-димер.

HEMATOLOGICAL DISORDERS DUE TO COVID-19

Shokirova F.J.

Tashkent State Medical University

Abstract

Coronavirus disease is a disease caused by a new strain of the SARS-CoV-2 virus in 2019 that originated in Wuhan, China and was declared a global pandemic on March 12, 2020. People at high risk of severe COVID-19 infection include the elderly and/or people with serious underlying medical conditions.

Data on a decrease in hemoglobin and iron concentration in the blood confirm that COVID-19 infection is associated with the development of iron deficiency. Therefore, in case of COVID-19 infection, it is necessary to replenish iron stores using stepwise therapy.

Studies have shown that iron overload in COVID-19 infection is not observed, but an increase in the concentration of the acute phase protein ferritin is observed. In addition, available evidence suggests that more iron deficiency can be expected with COVID-19. Further research suggests that attention should be paid to iron metabolism and the impact of anemia on the pathophysiology, treatment, and prognosis of coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, ferritin, C-reactive protein, hemoglobin, serum iron, hypoxia, D-dimer.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19

Шокирова Ф.Дж.

Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация

Коронавирусная болезнь — это заболевание, вызванное новым штаммом вируса SARS-CoV-2 в 2019 году, который возник в городе Ухань в Китае и был объявлен глобальной пандемией 12 марта 2020 года. Люди с высоким риском тяжелой инфекции COVID-19 включают пожилых людей и/или людей с серьезными сопутствующими заболеваниями.

Данные о снижении гемоглобина и концентрации железа в крови позволяют подтвердить, что инфекция COVID-19 связана с развитием дефицита железа. Поэтому при инфекции COVID-19 необходимо восполнять запасы железа с помощью ступенчатой терапии.

По данным проведенных исследований перегрузки железом при инфекции COVID-19 не наблюдается, но наблюдается повышение концентрации белка острой фазы ферритина. Кроме того, имеющиеся данные

свидетельствуют о том, что при COVID-19 можно ожидать большего дефицита железа. Дальнейшие исследования показывают, что следует обратить внимание на метаболизм железа и влияние анемии на патофизиологию, лечение и прогноз коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, ферритин, С-реактивный белок, гемоглобин, сывороточное железо, гипоксия, D-димер.

Коронавирус касаллиги 2019 йилда янги SARS-CoV-2 вирус штамми билан чақирилган касаллик бўлиб, Хитойда Юхан шахридан келиб чиққан, 2020 йил 12 мартда глобал пандемия деб эълон қилинган. COVID-19 инфекциясини оғир кечиши бўйича юқори хавф гуруҳга кекса ёшдагилар ва/ёки сезиларли ёндош касалликлари бор инсонлар кирази.

Янги коронавирус инфекциясининг асоратлари турли-тумандир. COVID-19 инфекциясини ўтказган беморлар турли-туман шикоятларни айтиб ўтадилар, булар умумий симптомлар (юқори харорат, оғриқ, тез чарчаш);

Юрак-қон-томир тизими томонидан юрак уриб кетиши, кўкрак қафасида сиқилиши хисси ва оғриқ);

Неврологик, психиатрик ва психологик (нейрокогнитив бузилишлар, диққат ва хотирани жамлашни бузилиши, бош оғриғи, уйқуни бузилиши, периферик нейропатия белгилари (санчиқ ва увишиш), бош айланиши, кексаларда делирий, депрессия ва хавфсираш;

Меъда-ичак тракти томонидан (қоринда оғриқ, кўнгил айниш, диарея, иштаха бузилиши то анорексиягача;

Таянч-аппарат тизими томонидан (мушаклар ва бўғимларда оғриқ);

Сезги аъзолари ва халқум томонидан (қулоқда шовқин ва оғриқ, хид ва таъм билишни бузилиши, томоқда оғриқ);

Тери, сочлар томонидан (тошмалар, соч тўкилиши) [19].

Коронавирус инфекцияси организмни кўпгина тизимларига таъсир кўрсатади. Шулардан энг кўп тарқалганларидан бири бу камқонликдир.

COVID-19 инфекцияси билан интенсив терапия бўлимига тушган беморлар қонини тахлили уларда трансферринни тўйиниши ўртача 9% га пасайганлигини кўрсатган [4].

Коронавирус инфекцияси ПЦР билан тасдиқланган 50 нафар бемор иштирок этган тадқиқотда 45 нафар беморда қон зардобиди темир концентрацияси жуда паст эканлиги (<7,8 мкмоль/л) аниқланган. Темирни паст концентрацияси COVID-19 инфекциясини оғир кечиш хавфи ва ўлим хавфи билан боғлиқ бўлган [19].

Бошқа клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, темирни паст концентрацияси COVID-19 да гипоксияни ифодаланганлиги билан боғлиқ бўлган. Гипоксемияси унча оғир бўлмаган беморларга нисбатан гипоксемияси паст бўлганларда паст темир концентрацияси (2,3 мкмоль/л) аниқланган. Бунда зардобдаги темир концентрацияси қондаги кислород парциал босими ва лимфоцитлар миқдорига тўғри пропорционал бўлган [19].

Қонда гемоглобин ва темир концентрациясини пасайиши тўғрисидаги маълумотлар COVID-19 инфекцияси темир етишмовчилиги ривожланиши билан боғлиқлигини тасдиқлашга имкон беради. Шунинг учун COVID-19 инфекциясида темир захирасини босқичли терапия ёрдамида тўлдириш лозим [8].

COVID-19 инфекцияси билан касалланган наслий анемияли беморларда (ўроқсимон хужайрали анемия, сидеробласт анемия, пируваткиназа танқис анемия) ва темир танқис анемияли хомиладорларда темир алмашинуви бузилишларини даволашни давом эттириш жуда муҳим. Бу гуруҳ беморлар вирусли ва бактериал инфекцияларга жуда мойил ва темир

танқислигини тўлдириш ва гиперферринемияни мониторингини ўтказишга мухтождирлар [9, 12, 20].

COVID-19 ли беморлар ахволини кучайиб борувчи ёмонлашувидан олдин Д-димер концентрациясини, қонни оксигенациясини пасайиши тезкор юз беради [14].

Бир қатор тадқиқотчилар (21, 34) ўткир респиратор вирусли инфекциялар билан темир танқис анемия ўртасида корреляцион боғлиқлик борлигини кўрсатиб ўтишган. Организмда темир етишмаганда иммун химоя носпецифик молекулалари синтези (NO, OH), макрофаг ва нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги, Т-лимфоцитлар пролиферацияси ва В-лимфоцитларни антитана ишлаб чиқариши пасаяди, бу шунингдек липидларни пероксидли оксидланишини фаоллашиши ва тўқималарни парчаланиши ошади. Юқорида санаб ўтилганлар темир танқис анемия гуморал, хужайравий ва носпецифик иммунитет инфекцион агентга патогенетик жавоб беришда сезиларли таъсир ўтказишини кўрсатди.

Баъзи бир олимлар темир метаболизми ва камқонлик коронавирус инфекциясида полиорган дисфункция синдроми ривожланишида жуда муҳим рол ўйнаши ҳақида фикр билдиради [1].

COVID-19 оғир кечган беморларда касаллик бошидан гемоглобин концентрацияси паст бўлган. Коронавирус инфекциясида патологик жараён умумий анемик гипоксия, темир метаболизмини бузилиши ва полиорган дисфункция билан боғлиқлигини таъкидлаб тадқиқотчилар коронавирус инфекцияси даврида камқонликни даволаш ва олдини олиш муҳим деб хулоса қилишади [5]. Ўз вақтида ўтказиладиган профилактика ушбу касалликни янада оғир кечишини олдини олади [5].

Хозирги вақтда SARS-COV-2 эритроцитларни ичига кириб гемоглобин β-занжирлари билан боғланиб гемни ингибирлайди ва уни денатурациясини чақиради деган маълумотлар бор [20]. Бу эса COVID-19 инфекциясида кислород етишмовчилигини янада оғирлаштиради. Шунинг учун COVID-19 да оғир гипоксия ривожланишини олдини олиш учун беморлар етарлича гемоглобин ва темир захирасига эга бўлишлари керак [20].

COVID-19 вируси ўз таркибида ORF1ab, ORF10 и ORF3a оқсилларини сақлайди, шу оқсиллар ҳисобига организм хужайра ва тўқимларига, шу жумладан эритроцитларга бирикиб олиб, уларни ҳаракатчанлигини бузади ва натижада гипоксия ҳисобига камқонлик ривожланади.

Бошқа тадқиқотчиларни ўтказган тадқиқотлари натижаларига кўра COVID-19 инфекциясини оғир кечишига сурункали коморбид ҳолатлардан ташқари анемия, тромбоцитопения ва қон ивиши бузилиши таъсир кўрсатади деб ҳисоблашади [15].

Вирусли пневмония фонидаги анемия сурункали шакл ва декомпенсация босқичига ўтиши мумкин (кислородга эҳтиёж юқори, юқори ҳарорат, қон туфлаш, тўқималарни кислород билан таъминланишини пасайиши натижасида). Анемия декомпенсациясини эрта белгилари ва вирусли пневмонияни оғир кечиши учун респиратор дистресс-синдром белгилари: иккала ҳолатда ҳам бурун қанотларини керилиши билан тезлашган нафас, қовурғалар оралиғи ва тўш устида терини ичкарига кириб кетиши, ҳаво етишмаслиги ҳисси, мажбурий ўтирган ёки ярим ётган ҳолат, кескин рангпарлик ҳос. Ўткир фаза оқсилларининг ошиши (С реактив оқсил, фибриноген, Д-димер) ва IgG аутоантитаналарини ортиши эритроцитларни парчаланишини ва аутоиммун гемолитик анемия ривожланишини стимуллади [8,13]. Юқори яллиғланиш ҳолатининг яна бир оқибати бу COVID-19 оғир кечган беморларда гемофагоцитар лимфогистиоцитоз ҳисобланади [10]. Бунда макрофаглар томонидан қон шакли элементларини патологик ютилиши юз беради.

Витамин В12 ни етарлича миқдорда қабул қилмаслик COVID-19 да пернициоз анемияни белгиларини кучайишига олиб келади [17]. Респиратор инфекциялар фолатлар концентрациясини пасайишини стимуллади (эритроцитлардаги фолат концентрацияси 166-640 нг/мл), бу эса макроцитоз ва мегалобласт анемия ривожланишига мойиллик қилади [1]. Бу эса ўз навбатида темир танқис камқонликни кечишини оғирлаштиради, ўпка тўқимаси гемосидерозини микроцитларни капиллярлар орқали ўтишини ва кейинчалик уларни цитозизи орқали кучайтиради

COVID-19 даги тезлашган эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) эритроцитлар яшовчанлигини пасайишига олиб келади. Коронавирус инфекциясида қонда ўткир фаза оқсилларининг (С реактив оқсил, ферритин, фибриноген ва б.) ошиши мембраналарни ўзгаришига олиб келади, натижада эритроцитларни ўзаро итарилиш кучи пасайиб, ўзаро ёпишиши эса ошади. Шунинг учун ЭЧТ ни ошиш даражаси респиратор-вирусли инфекция кечишини оғир кечишини предиктори хисобланади. ЭЧТ инфекцион-яллиғланиш жараёни бошлангандан 1 сутка ўтгач ошиб, секин-аста 2-4 хафтада пасаяди.

Ўз ичига 35 та тадқиқотни олган (COVID-19 оғир кечаётган 5912 нафар бемор) метаанализ шуни тасдиқлайдики, инфекцияни янада оғирроқ кечиши нафақат яллиғланиш маркерларини даражасини ошиши (С реактив оқсил-3,04 марта, Д-димер-2,74 марта, лейкоцитлар 1,2 марта, нейтрофиллар -13,3 марта, ЭЧТ -1,44 марта) балки пасайган гемоглобин (1,53 марта) билан ҳам боғлиқлигини тасдиқлади [3].

Қондаги ферритинни меёри аёлларда 20-140 нг/мл ва эркекларда 30-300 нг/мл ни ташкил қилади. Ферритин асосан жигарда синтезланганлиги сабабли, қонда ферритин миқдорининг ошиши нафақат темир билан юкломани ошишини (гемохроматоз ва б.) балки гепатоцитларни цитоллиз даражасини ҳам акс эттириши мумкин. Яллиғланиш цитоллиз сабабларидан бири бўлгани учун (асосан цитокинли штормда), гиперферритинемия ҳам COVID-19 да ўткир яллиғланиш маркери хисобланади. Коронавирус инфекцияси оғир кечган беморларда ферритинни юқори кўрсаткичлари кузатилади, бу эса юқори леталлик билан боғлиқ [7].

Лимфопения, гипоальбуминемия, юқори АЛТ, ЛДГ, Д-димер, С реактив оқсил, интерлейкин-1 β , ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10 ва ўсма некрози фактори билан бирга гиперферритинемия COVID-19 оғир кечиши предиктори хисобланади [9,21]. Бунда гиперферритинемия COVID-19 оғир кечган беморларни кўпида учрайди.

COVID-19 оғир кечганда Д-димер 69% беморларда >500 мкг/дл, С реактив оқсил 65% беморларда >5 мкг/дл, 64% беморда ферритин >300 мкг/л лиги аниқланган [11].

Темир, цинк, магний, марганец, кальций, селен, фолатлар, А ва РР витаминлари бир занжирли РНК-вирусларни ҳаёт циклини турли босқичларини ингибирлаш учун муҳимдир. Темир ва РР витаминга боғлиқ холестерин-25-гидроксилаза хўжайин организми хужайралари инфицирланишини эрта босқичларида ва вирус оқсилларини “етилишига” (жумладан, вирус қобиғини М-оқсиллини посттрансляцион модификациясида) таъсир кўрсатади. Темирлар фолатга муҳтож вилперин оқсиллини репликациясини ва уни плазматик мембранадан шохланишини ингибирлайди [2]. Темир танқислигида бу оқсилларни фаоллиги пасайиб боради ва интерферонга боғлиқ вирусга қарши химоя натижадорлигини ёмонлаштиради.

Хулоса. Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотларни бор маълумотларига асосан COVID-19 инфекциясида темир билан юклама кузатилмайди, балки ўткир фаза оқсилли ферритинни концентрациясини ошиши кузатилади. Бундан ташқари, бор маълумотлар

COVID-19 да кўпроқ темир етишмовчилигини кутиш мумкинлигини билдиради. Кейинги тадқиқотлар темир алмашинувини ва камқонликни коронавирус инфекциясини патофизиологияси, даволаш ва прогнозга таъсирини ўрганишга қаратилган бўлиши кераклигини кўрсатади.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 672 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672>.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по COVID-19 и белков противовирусной защиты протеома человека. Фармакология & Фармакотерапия. 2020;(1):9–25.
3. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. Clin ChimActa. 2020;509:180–94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>. PMID: 32511971.
4. Bolondi G., Russo E., Gamberini E. et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. World J Emerg Surg. 2020;15(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>. PMID: 32605582.
5. Baron D, Franchini M, Goobie S. Patient blood management during the COVID-19 pandemic: a narrative review. Anaesthesia. 2020;75(8):1105-13. DOI:10.1111/anae.15095
6. Chowdhury S.F., Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. Front Med (Lausanne). 2020;7:306
7. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. и соавт.: Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ, 2020; 370: m3026 NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. data publikacji na stronie 18.12.2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
8. Capes A., Bailly S., Hantson P. et al. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. Ann Hematol. 2020;99(7):1679–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04137-9>. PMID: 32542444.
9. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48(7):567–71. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123>. PMID: 32141280.
10. Dewaele K., Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARSCoV-2 infection. Blood. 2020;135(25):2323. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006505>. PMID: 3255613.
11. Lagadinou M., Salomou E.E., Zareifopoulos N. et al. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. Infez Med. 2020;28(suppl 1):89–95. PMID: 32532944.
12. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. и соавт.: Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv. Res., 2020; 20: 1144.

13. Lopez C., Kim J., Pandey A. et al. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2020; 190(1):31–2. <https://doi.org/10.1111/bjh.16786>. PMID: 32369626.
14. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. и соавт.; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 2020.
15. Mendy A., Apewokin S., Wells A.A., Morrow A.L. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020 Jun 27:2020.06.25.20137323. <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323>. Preprint. PMID: 32607513.
16. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. data publikacji na stronie 18.12.2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
17. Takhar A. Pernicious anaemia: switch to oral B12 supplementation to reduce risk of covid-19 transmission. *BMJ.* 2020; 369:m2383. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2383>. PMID: 32554629.
18. Taneri PE, Gomez-Ochoa SA, Llanaj E. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35(8):763-73. DOI:10/1007/s10654-020-00678-5
19. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al.: Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2020; 69: 993–998
20. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020. Available at: https://chemrxiv.org/articles/preprint/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173/9. Accessed: 09.01.2021. DOI:10.26434/chemrxiv.11938173.v9.
21. Wu G., Yang P., Xie Y. et al. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an International Multicenter Study. *Eur Respir J.*2020;56(2):2001104. <https://doi.org/10.1183/13993003.01104-2020>. PMID: 32616597.