

Предложенный подход может быть использован в качестве одной из отправных точек для выбора персонализированного лечения больных с учетом меняющегося в процессе развития заболевания клинико-патогенетического фенотипа артериальной гипертензии.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (12): H1598-H1614.

2. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Clinical and functional features of arterial stiffness in the elderly. *Systemic Hypertension* 2021; 18 (1): 31–6. Russian (Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной жесткости у лиц пожилого возраста. *Системные гипертензии* 2021; 18 (1): 31–6).

3. Lukyanov VF, Golovacheva TV, Lukyanova SV. Vascular resistance in hypertension: the ratio of total peripheral and regional vascular resistance. *Russian Journal of Cardiology* 2001; (3): 20–4. Russian (Лукиянов В.Ф., Головачева Т.В., Лукьянова С.В. Сосудистая резистентность при гипертонической болезни: соотношение общего периферического и регионального сосудистого сопротивления. *Российский кардиологический журнал* 2001; (3): 20–4).

4. Pirogova GV. The heart as the leading link of the functional system of energy supply of arterial blood flow. *Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences* 1985; (2): 70–9. Russian (Пирогова Г.В. Сердце как ведущее звено функциональной системы энергообеспечения артериального кровотока. *Вестник АМН СССР* 1985; (2): 70–9).

5. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (9): 1237–63.

6. Konradi AO. Hypertension treatment in the young age and in the elderly. *Arterial Hypertension* 2014; 20 (5): 406–14. Russian (Конради А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения. *Артериальная гипертензия* 2014; 20 (5): 406–14).

7. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload. Part 2: Arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertension* 2010; 56 (4): 563–70.

8. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK, et al. Ultrastructural and cellular basis for the development of abnormal myocardial mechanics during the transition from hypertension to heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306 (1): H88-H100.

9. Struijker-Boudier HAJ. Relationship between the macro- and the microcirculation. In: *Role of macro- and the microcirculation in target organ damage in diabetes and hypertension*. 2009; p. 1–14.

10. Vasiliev AP, Streltsova NN. Variability of the microcirculatory picture of the skin in arterial hypertension from the perspective of distributive reactions of blood flow. *Regional Blood Circulation and Microcirculation* 2016; 15 (2): 32–9. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Вариабельность микроциркуляторной картины кожи при артериальной гипертонии с позиции распределительных реакций кровотока. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2016; 15 (2): 32–9).

11. Suchkov VV, Shdain VA, Sizov AD. Peculiarities of changes in systemic and regional blood circulation in the initial stages of arterial hypertension from the point of view of hemodynamic and energy coupling. In: *Arterial hypertension*. М., 1980; p. 110–23. Russian (Сучков В.В., Шдаин В.А., Сизов А.Д. Особенности изменения системного и регионального кровообращения в начальных стадиях артериальной гипертонии с точки зрения гемодинамического и энергетического сопряжения. В кн.: *Артериальные гипертензии*. М., 1980; с. 110–23).

УДК 616-005.6+616.24-005.6

Оригинальная статья

## ОСОБЕННОСТИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Л.И. Малинова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **В.В. Красникова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **А.С. Кривец** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **Х.М. Раджабов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Н.В. Фурман** — ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; **А.А. Решетников** — ГУЗ «Саратовская городская больница №2 им. В.И. Разумовского», заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, кандидат медицинских наук; **П.В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук.

## CHARACTERISTICS OF COVID-19 ASSOCIATED COAGULOPATHY IN REAL CLINICAL PRACTICE

**L.I. Malinova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **V.V. Krasnikova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student; **A.S. Krivets** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student; **H.M. Radzhabov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student; **N.V. Furman** — Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD; **A.A. Reshetnikov** — Saratov City Clinical Hospital №2 n.a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Intensive Care, PhD; **P.V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Pharmacology, PhD.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

**Малинова Л.И., Красникова В.В., Кривец А.С., Раджабов Х.М., Фурман Н.В., Решетников А.А., Долотовская П.В.** Особенности COVID-19-ассоциированной коагулопатии в реальной клинической практике. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (3): 541–547.

**Цель:** сравнительный анализ состояния системы гемостаза у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в отделение реанимации (ОР). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных COVID-19 (n=105) в ОР «ковидного госпиталя»: результаты общего анализа крови и скрининговых глобальных коагулологических тестов, рутинно проводимых при госпитализации в стационар (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс,

международное нормализованное отношение, уровень фибриногена). **Результаты.** У пациентов с COVID-19 умеренной и тяжелой степени тяжести выявлены половые различия, касающиеся уровня гемоглобина (значимо более низкий у женщин) и частоты тромбоцитопении (чаще у мужчин,  $p=0,032$ ). Отмечены умеренной силы отрицательные связи между продолжительностью госпитализации и количеством лейкоцитов ( $R=-0,410$ ;  $p=0,037$ ), количеством тромбоцитов ( $R=-0,402$ ;  $p=0,046$ ) при поступлении в ОП. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 выявлено повышение уровня фибриногена при нормальном или умеренно сниженном количестве тромбоцитов и умеренное повышение протромбинового времени и АПТВ. **Заключение.** Выделены основные параметры COVID-19-ассоциированной коагулопатии в реальной клинической практике: повышение уровня фибриногена при нормальном или умеренно сниженном количестве тромбоцитов, умеренное повышение протромбинового времени и АПТВ. Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, имеет половые различия, что отчасти определяет специфику клинического течения заболевания у мужчин и женщин.

**Ключевые слова:** COVID-19, коагулопатия, реальная клиническая практика.

**Malinova LI, Krasnikova VV, Krivets AS, Radzhabov HM, Furman NV, Reshetnikov AA, Dolotovskaya PV. Characteristics of COVID-19 associated coagulopathy in real clinical practice. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 541–547.**

**Purpose:** to perform a comparative analysis of the hemostasis state in patients with a SARS-CoV-2 infection (COVID-19) hospitalized in the intensive care unit (ICU). **Material and Methods.** The retrospective analysis of the medical data of patients with COVID-19 ( $n=105$ ), admitted to ICU in the «COVID hospital», consisted of the following: complete blood count test; screening global clotting tests routinely performed at admission (activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin index, international normalized index, fibrinogen). **Results.** We detected sex differences in COVID-19 patients referring hemoglobin level (lower in women,  $p<0.05$ ) and thrombocytopenia rates (more often in men,  $p=0.032$ ). There were moderately strong negative correlations between the duration of hospitalization and the leukocytes count at admission ( $R=0.410$ ;  $p=0.037$ ), platelet count at admission ( $R=0.402$ ;  $p=0.046$ ). In COVID-19 patients we detected increased fibrinogen with a normal or slightly lower platelet count, and normal or slightly increased prothrombin time and APTT. **Conclusion.** The major coagulation parameters associated with COVID-19 are increased fibrinogen with a normal or slightly lower platelet count, and normal or slightly increased prothrombin time and APTT. COVID-19 associated coagulopathy is characterized by sex differences, which partly determines the specifics of the clinical course of the disease in men and women patients.

**Key words:** COVID-19, coagulopathy, real clinical practice.

**Введение.** Пандемия COVID-19, объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г., существенно изменила жизнь всего населения земного шара. За последние 20 лет зарегистрированы две крупные вспышки коронавирусной инфекции: тяжелый острый респираторный коронавирус (SARS-CoV или SARS) в 2003 г. и ближневосточный респираторный синдром (MERS) в 2012 г. По сравнению с перечисленными инфекциями COVID-19 характеризуется более высокой частотой тромботических событий, чем можно было бы ожидать у инфекционных больных или пациентов в критическом состоянии [1].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, который характеризуется булавовидными белками (S), выступающими из поверхности вириона, что придает ему вид короны на электронных микроскопических изображениях. Первый этап инфекционного процесса включает связывание субъединицы S1 с рецептором клетки-хозяина, которым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2). К настоящему времени известно, что протеазы могут расщеплять субъединицы S-белка, и фактор Ха вносит существенный вклад в этот процесс [2].

Лимфопения является достаточно частой находкой у пациентов с COVID-19 [3-5]. Снижение количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, вероятно, обусловлено усилением апоптоза Т-клеток в результате цитокинового шторма, а также прямым цитопатическим эффектом [6]. Снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов может интенсифицировать воспалительный ответ, что, в свою очередь, ухудшает адаптивный иммунный ответ из-за неадекватной помощи Т-клеток вирусоспецифическим цитотоксическим CD8+ Т-лимфоцитам. Таким образом, формируется

гипервоспалительное состояние, которое, наряду с повреждением альвеолярной ткани, инициирует тромботический процесс. В литературе эта взаимосвязь получила название иммунотромбоза или тромбовоспаления.

К настоящему времени предполагается, что активация свертывания крови при COVID-19 инициируется высвобождением тканевого фактора из поврежденных цитокинами альвеолярных эндотелиальных клеток [7]. С другой стороны, активируется процесс, ассоциированный с нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET). NET накапливают различные биоактивные молекулы, которые имеют способность стимулировать активацию фактора XII. NET также содержат протеазы, которые способны инактивировать эндогенные антикоагулянты и, следовательно, усугублять прокоагулянтное состояние. Подобная активация каскада свертывания крови неминуемо приводит к значительному образованию тромбина и распространенному тромбозу. Однако многие клинические находки при ведении больных с COVID-19 остаются не расшифрованными. Так, выявленные многими авторами половые различия заболеваемости и смертности при COVID-19 до настоящего времени остаются не вполне изученными [8].

Выяснение особенностей и патогенетических механизмов развития коагулопатии при COVID-19, определение оптимальных методов ее лечения и профилактики является актуальной проблемой, стоящей в настоящее время перед врачами практически всех медицинских специальностей.

**Цель:** провести сравнительный анализ состояния системы гемостаза у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в отделение реанимации (ОР).

**Материал и методы.** Проведен анализ медицинской документации (медицинская карта стационарного больного, форма 003/у) 105 больных верифицированным COVID-19, госпитализированных

**Ответственный автор** — Малинова Лидия Игоревна  
Тел.: +7(905)3223534  
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) «ковидного госпиталя», развернутого на базе городской клинической больницы, выписанных с выздоровлением или улучшением (март – июнь 2020 г.).

Для выявления наиболее характерных сдвигов в состоянии системы гемостаза в исследование включались пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Спектр клинико-лабораторных тестов определялся возможностями лечебного учреждения и включал результаты расширенного анализа крови, скорость оседания эритроцитов, скрининговые глобальные коагулологические тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ/АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО) и уровень фибриногена. Оценка способов лечения/профилактики тромботических осложнений осуществлялась с использованием частотного анализа. Исследование опиралось на данные пациентов, выписавшихся с улучшением. Для интегральной характеристики клинического течения заболевания применяли длительность госпитализации (в днях).

Для статистического анализа использовали пакет IBM SPSS Statistics, v. 23. Непрерывные количественные переменные описаны как медиана и интерквартильный размах (Me [LQ; UQ]). Для проверки статистических гипотез использовали критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса ANOVA и  $\chi^2$  Пирсона. Альтернативная гипотеза принималась при уровне  $p < 0,05$ . Все тесты были двусторонними. Оценка корреляционных связей проводилась с использованием теста Спирмена и Кендалла.

**Результаты.** В подавляющем большинстве включенные в исследование пациенты были зрелого и пожилого возраста: 63 (58; 72) лет. В сформированной выборке женщины встречались чаще. Как правило, в сформированной выборке фиксировалась двусторонняя полисегментарная пневмония. В свете известных эпидемиологических особенностей неувидительна высокая частота коморбидных заболеваний, из которых на первом месте была артериальная гипертензия: 75,8% (табл. 1).

Среди лиц, включенных в исследование, отмечалось практически равное соотношение пациентов

Таблица 1

## Исходные параметры пациентов с COVID-19, вовлеченных в исследование, %

Параметр	Значение	%
Пол	Мужской	36,4
	Женский	63,6
<i>Поражение легких</i>		
Объем поражения легких	Односторонняя пневмония	24,2
	Двусторонняя пневмония	75,8
	Долевая пневмония	18,2
	Полисегментарная пневмония	81,8
<i>Коморбидности</i>		
ИБС	Нет	36,4
	Перенесенный в течение предыдущего года ИМ Хронический коронарный синдром (другие, кроме перенесенного ИМ, варианты)	6,1 57,6
Артериальная гипертензия	Нормотоник	24,2
	Артериальная гипертензия	75,8
Сахарный диабет	Нет нарушений углеводного обмена	75,8
	Сахарный диабет	24,2
Варикоз / ТГВ	Нет признаков / не переносил (-ла)	93,9
	Варикоз / ТГВ	6,1
<i>Интегральная клиническая характеристика</i>		
Тяжесть состояния при поступлении	Средняя степень тяжести	57,6
	Тяжелое состояние	42,4
<i>Проводимая антитромботическая терапия</i>		
Антикоагулянты	Не назначались	18,2
	НФГ	6,1
	Эноксапарин натрия	75,8
Антиагреганты	Не назначались	81,8
	АСК	18,2

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГВ – тромбоз глубоких вен; НФГ – нефракционированный гепарин; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Скрининговые параметры системы гемостаза, оцениваемые в отделении интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения

Параметр	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,38	4,03	4,70
Гемоглобин, г/л	132,0	123,0	142,0
Лейкоциты, $\cdot 10^6/л$	6,60	5,37	8,40
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	164,0	130,0	239,0
СОЭ, мм/ч	29,0	17,0	38,0
Фибриноген, г/л	3,30	2,40	4,00
ПТИ, %	88,6	80,7	95,7
МНО, ед.	1,14	1,04	1,29
АПТВ, сек	30,0	24,9	34,3

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время.

средней степени тяжести и находящихся в тяжелом состоянии при поступлении (табл. 2), при этом в среднем длительность госпитализации составила около четырех недель: 26 (20; 28) дней. В составе медикаментозной терапии у подавляющего большинства использовали низкомолекулярный гепарин (НМГ) – энксапарин натрия (75,8%). Обратила на себя внимание низкая (у 50%) частота использования антиагрегантов у больных, в течение года до настоящей госпитализации перенесших инфаркт миокарда (ИМ), во всех случаях использовали препараты ацетилсалициловой кислоты.

В целом в сформированной выборке определяемые в реальной клинической практике скрининговые параметры, позволяющие так или иначе характеризовать состояние системы гемостаза, не привлекали особого внимания, за исключением показателя СОЭ (логично высокий уровень в целом по выборке) и тенденции к «мягкой», небольшой тромбоцитопении.

Однако при сопоставлении параметров гемограммы у женщин и мужчин больных COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния выявлены гендерные различия (рис. 1). У женщин отмечалась тенденция к снижению уровня гемоглобина, дости-

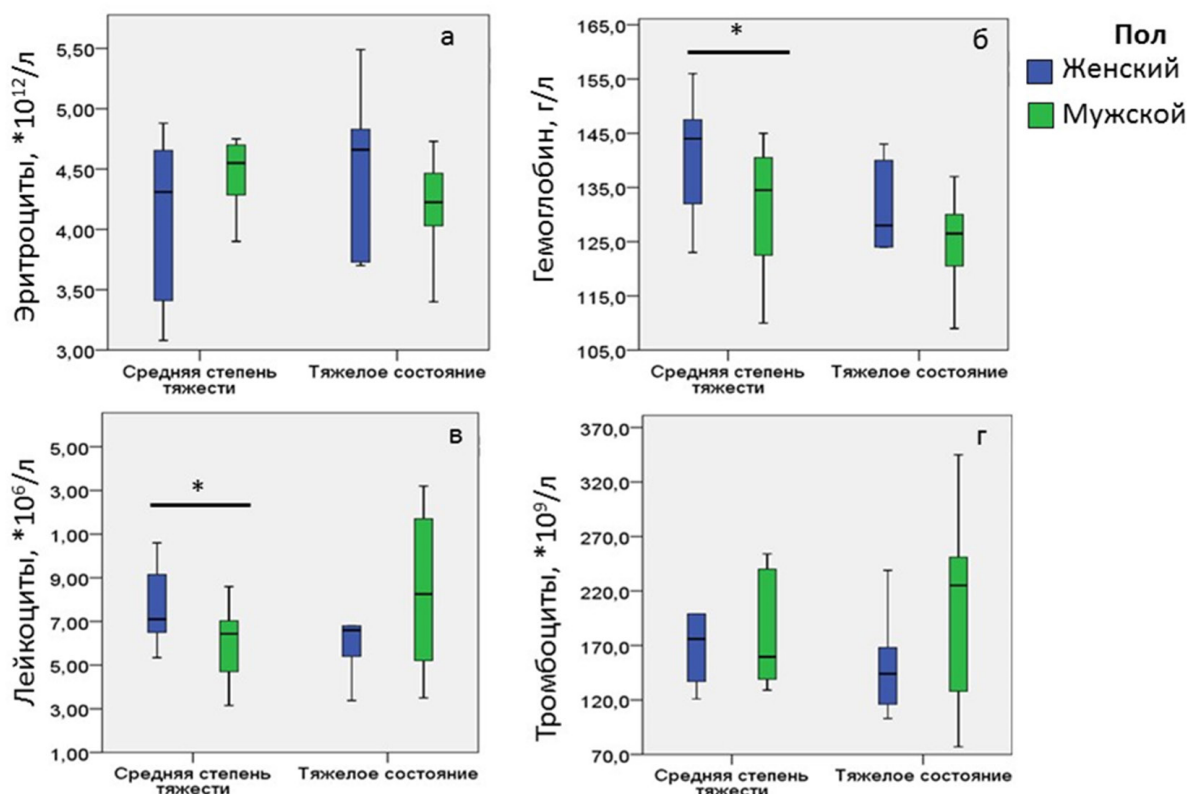


Рис. 1. Сопоставление параметров гемограммы у женщин и мужчин с COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния:

а – уровень эритроцитов; б – уровень гемоглобина; в – уровень лейкоцитов; г – уровень тромбоцитов; \* –  $p < 0,05$



гающая степени статистической значимости среди пациентов средней степени тяжести. Если для мужчин оказалось характерным снижение уровня лейкоцитов с нарастанием степени тяжести, то у женщин такая тенденция отсутствовала. В целом независимо от исходного состояния у пациентов мужского пола достоверно чаще ( $p=0,032$ ) встречалась тромбоцитопения (с уровнем тромбоцитов менее  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ), особенно у больных с исходно тяжелым состоянием. В то же время у женщин отмечался более широкий «разброс» значений, что при проверке статистической гипотезы об уровне тромбоцитов не позволило выявить статистически достоверных различий.

Любопытным оказалось сопоставление скрининговых параметров состояния системы гемостаза и СОЭ у женщин и мужчин с COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния. Для женщин было свойственно более значимое повышение СОЭ при исходно тяжелом состоянии. Однако если посмотреть на уровень фибриногена, то оказывается, что именно женщины в тяжелом состоянии характеризуются минимальными значениями фибриногена. Таким образом, возникает вопрос о значении диспропорции грубо- и мелкодисперсных белков в ускорении оседания эритроцитов у пациентов с COVID-19. Отметим, что в этой же группе (женщины с тяжелым течением COVID-19) уровень гемоглобина также был минимальным, т.е. можно исключить влияние «тяжелых эритроцитов». Интерес вызвали также различия по уровню АПТВ у мужчин и женщин в зависимости от исходной степени тяжести: именно для мужчин

в отличие от женщин было характерно нарастание АПТВ с утяжелением состояния (от среднетяжелого к тяжелому), в то время как никаких существенных различий по ПТИ выявить не удалось.

Как уже отмечалось, для исследования использовались данные пациентов, выписавшихся с улучшением, поэтому единственным прогностическим маркером в дальнейшем стала продолжительность госпитализации, которая, в свою очередь, определялась соотношением скорости процессов реконвалесценции и тяжести патологических изменений, обусловленных инфекционным процессом. Установлены умеренной силы отрицательные корреляционные связи между параметрами «продолжительность госпитализации» и «количество лейкоцитов» ( $R=-0,410$ ;  $p=0,037$ ); «продолжительность госпитализации» и «количество тромбоцитов» ( $R=-0,402$ ;  $p=0,046$ ).

Выявить влияние используемой дозы антикоагулянта или вида антитромботической терапии на длительность госпитализации в данном исследовании не удалось.

**Обсуждение.** Основной находкой проведенного исследования, по-видимому, следует считать половые различия изученных маркеров коагулопатии в сформированной выборке пациентов с COVID-19. По состоянию на текущий момент их (маркеров коагулопатии) изучение при COVID-19 вряд ли можно считать исчерпывающим. Есть данные, что больные COVID-19, как правило, имеют повышенный уровень фибриногена, но степень повышения не зависит от

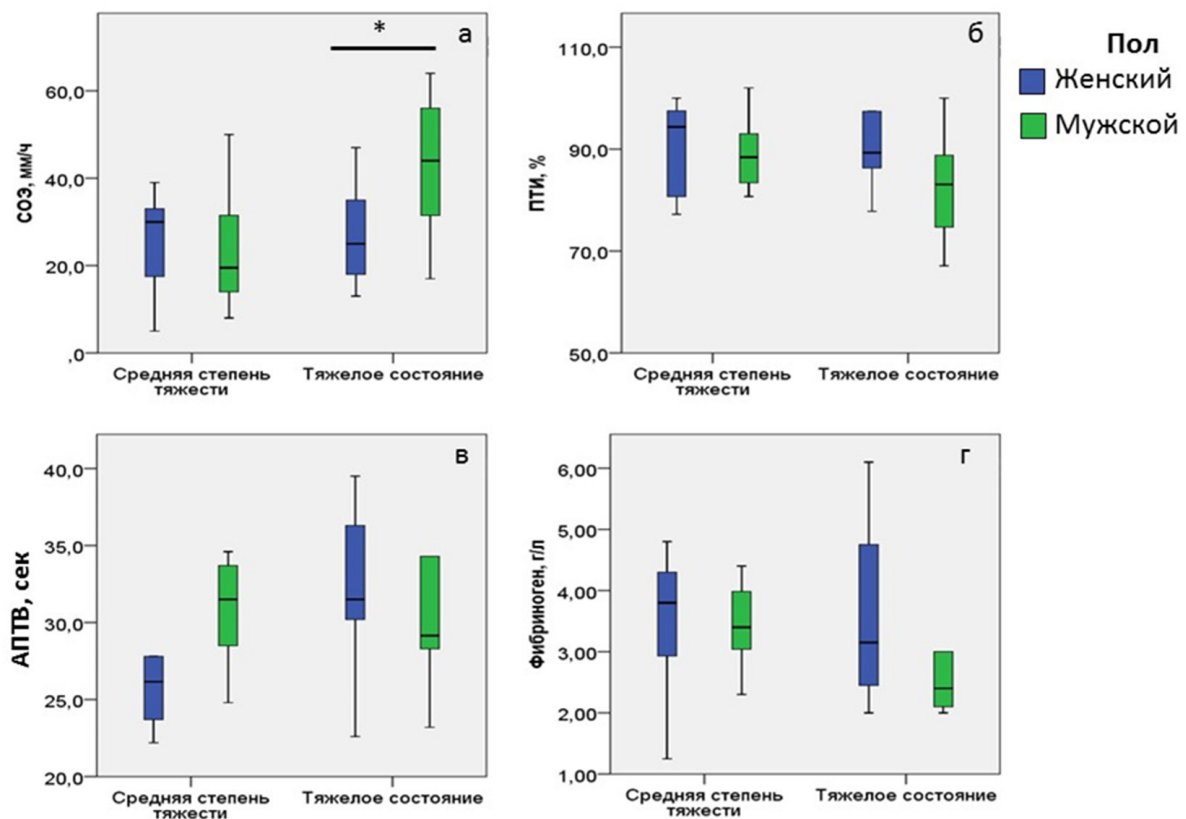


Рис. 2. Сопоставление скрининговых параметров состояния системы гемостаза и СОЭ у женщин и мужчин с COVID-19 в зависимости от исходной тяжести состояния: а – СОЭ; б – протромбиновый индекс; в – активированное частичное тромбопластиновое время; г – уровень фибриногена; \* –  $p < 0,05$

тяжести заболевания [9], при этом активность анти-тромбина также может быть снижена у пациентов с COVID-19, но в пределах нормы (>80%). Удлинение протромбинового времени (ПВ) или АПТВ продемонстрировано в ряде исследований, но при этом стоит указать на определенные противоречия [9-11]. Так, например, получены данные, что у пациентов, умерших от COVID-19, ПВ было удлинено примерно на 2 секунды по сравнению с выжившими, что вряд ли имеет клиническое значение. Полученные нами показатели, с одной стороны, не противоречат литературным данным, а с другой — объясняют, вероятно, существующие противоречия именно за счет половых различий.

Хотя, по существующим данным, у большинства больных COVID-19 количество тромбоцитов не отклоняется от физиологической нормы, есть несколько сообщений о тромбоцитопении, как правило легкой [12, 13]. В метаанализе девяти исследований показано, что количество тромбоцитов было ниже примерно на  $31 \times 10^9/\text{л}$  в тяжелых случаях по сравнению с нетяжелыми и примерно на  $48 \times 10^9/\text{л}$  ниже у умерших по сравнению с выжившими [14].

В нашем исследовании мягкая тромбоцитопения чаще встречалась у мужчин с тяжелым течением заболевания, причем степень снижения тромбоцитов, вероятно, отражает их «рекрутирование» в легочные или системные тромбы. Возникновение и тяжесть тромбоцитопении связаны с более высокой смертностью у пациентов с COVID-19 [15, 16]. Можно предположить именно этот механизм в основе более высокой смертности у мужчин с COVID-19 [17].

Иммунная функция тромбоцитов к настоящему времени достаточно хорошо изучена. Тромбоциты привлекаются к области эндотелиального повреждения, вызванного цитокинами, где активируются. В процессе их активации из  $\alpha$ -гранул высвобождаются фактор 4 тромбоцитов и нейтрофил-активирующий пептид 2, которые участвуют в рекрутинге и активации моноцитов и нейтрофилов. Дополнительно активированные тромбоциты служат важным источником провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , и через Р-селектин принимают участие в привлечении нейтрофилов. У пациентов с COVID-19 часто наблюдается выраженная гипоксия, особенно при тяжелом течении болезни. Гипоксия запускает экспрессию специальных факторов, которые могут потенцировать тромбообразование, непосредственно активируя белки свертывания и тромбоциты, увеличивая экспрессию тканевого фактора, подавляя эндогенные защитные функции, в частности повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и ингибирование протеина S [18].

Воспалительная реакция и активация свертывания крови возникают при ряде тяжелых инфекций и не являются уникальными для COVID-19. В условиях физиологической нормы коагуляционный ответ уравновешивается «работой» фибринолитической системы. Этот естественный механизм запускается тканевым активатором плазминогена (t-PA) и активатором плазминогена урокиназного типа (u-PA). В литературе высказывается предположение, что прокоагулянтный потенциал у больных COVID-19 является результатом взаимодействия SARS-CoV-2 с АПФ-2 [19]. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 вызывает подавление активности фермента и, как следствие, увеличение количества АТ II. Ангиотензин II индуцирует экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках, что напрямую ингибирует действие t-PA и u-PA [20]. Таким образом, у больных COVID-19 происходит

сдвиг к гипофибринолизу и тромбозу из-за избыточного АТ II и последующего увеличения PAI-1.

Поскольку у всех госпитализированных больных COVID-19 должна проводиться профилактика тромботических осложнений, то расшифровка механизма тромбоцитопении представляет определенные трудности. С одной стороны, снижение количества тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  может означать переход пациента в состояние коагулопатии потребления, когда прекращение антикоагулянтной терапии может ухудшить тромботический потенциал пациента. С другой стороны, при использовании антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 следует также учитывать вероятность гепарин-индуцированной тромбоцитопении, особенно у пациентов, получающих НФГ (в нашей выборке 6,1% пациентов получали НФГ). В то же время на фоне тяжелого инфекционного процесса с гипертермией нельзя исключить прямое угнетающее воздействие на тромбоцитопоз, в частности угнетение тромбоцитин-чувствительности.

В связи с изложенным особое внимание следует уделять времени и скорости снижения количества тромбоцитов. Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, оценка динамики параметров тромбоцитов была нецелесообразна априори, однако важное значение имело время с момента манифестации заболевания до момента проведения гематологического теста. Поскольку у всех вовлеченных в исследование пациентов этот промежуток был сопоставим с временем жизни тромбоцита и поскольку коагулопатия потребления возникает довольно поздно в ходе инфекции SARS-CoV-2 и характерна для тяжелого течения заболевания, именно ее формирование представляется наиболее вероятным в случае тромбоцитопении у наших пациентов.

Судя по большинству опубликованных в последнее время исследований, существенная доля пациентов с COVID-19 имеет повышенный уровень фибриногена, что не вполне согласуется с коагулопатией потребления. Отсутствие устойчивой умеренной и тяжелой тромбоцитопении и скромные изменения по протромбиновому индексу, выявленные в сформированной выборке, также не свидетельствуют о том, что ДВС-синдром является частым осложнением у пациентов с COVID-19.

**Заключение.** В результате проведенного исследования выделены основные параметры COVID-19-ассоциированной коагулопатии в реальной клинической практике: повышение уровня фибриногена при нормальном или умеренно сниженном количестве тромбоцитов и умеренное повышение ПВ и АПТВ. Полученные данные позволили заключить, что формирование и течение коагулопатии при COVID-19 имеют половые различия, во многом определяют специфику клинического течения заболевания, и, следовательно, в конечном счете его прогноз.

Существующие рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 расходятся по ряду вопросов, таких как оптимальная профилактическая доза антикоагулянта, продолжительность профилактики и использование фибринолитиков. Результаты описываемого исследования подчеркивают необходимость разграничения подходов к проведению тромбопрофилактики у мужчин и женщин, больных COVID-19, однако вопросы оптимизации антитромботической терапии таких пациентов с учетом половых особенностей коагулопатии несомненно нуждаются в дальнейшем самом серьезном исследовании.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## References (Литература)

- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362.
- Belen-Apak FB, Sarialoglu F. The old but new: can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV-2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses* 2020; 142: 109743.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934-43.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e671-8.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Targeted Therapy* 2020; 5: 1-3.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133: 906-18.
- Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc* 2020; 95 (10): 2189-203. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1116-20.
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost* 2020; 120: 998-1000.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738-42.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-47.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; 95: E131-E134.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020; 506: 145-8.
- Llitijs J-F, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743-6.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1469-72.
- Asirvatham ES, Sarman CJ, Saravanamurthy SP, et al. Who is dying from COVID-19 and when? An Analysis of fatalities in Tamil Nadu, India. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2021; 9: 275-9. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.09.010.
- Schulman S. COVID-19, prothrombotic factors and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710337.
- Kwaan HC. Coronavirus disease 2019: the role of the fibrinolytic system from transmission to organ injury and sequelae. *Semin Thromb Hemost* 2020; May 9. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
- Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: A potential link between the renin-angiotensin aldosterone system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 995-1001.

УДК 616–005.6+616.24–005.6

Оригинальная статья

## ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ, В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**Л. И. Малинова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **С. Н. Толстов** — ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, зам. главного врача по медицинской части, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **П. В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Н. В. Фурман** — ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», врач-кардиолог, кандидат медицинских наук; **Т. П. Денисова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор, доктор медицинских наук.

## LONG-TERM EFFECTS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES IN REAL CLINICAL PRACTICE

**L. I. Malinova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **S. N. Tolstov** — Regional Cardiology Clinic (Saratov), Deputy Chief Physician for Medical Work, Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, DSc; **T. E. Lipatova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **P. V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Pharmacology, PhD; **N. V. Furman** — Regional Cardiology Clinic (Saratov), Cardiologist, PhD; **T. P. Denisova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostic and Geriatrics, Professor, DSc.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

**Малинова Л. И., Толстов С. Н., Липатова Т. Е., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Денисова Т. П.** Долгосрочные эффекты новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной пациентами с хроническими коронарными синдромами, в условиях реальной клинической практики. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (3): 547–553.