

24. Hatada-Shiba M., Kinoshita M., Kamido H., Shimokado K. Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis in cultured human umbilical vein endothelial cells by common and unique mechanisms. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 9681–9687. DOI: 10.1074/jbc.273.16.9681.
25. Портянко А. С., Чертовой Е. Д. Система Fas/FasL и ее значение для регуляции взаимоотношений опухоли и иммунной системы при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков. *Архив патологии.* 2003; 65 (4): 18–21.
- Portianko A. S., Chertsoy E. D. The Fas/FasL system and its significance for the regulation of tumor-immune system interactions in papillary thyroid cancer in children and adolescents. *Archives of Pathology.* 2003; 65 (4): 18–21.
26. Константинова Е. В., Хомякова Н. Ф., Константинова Н. А. и др. Взаимосвязь апоптоза и экспрессии белков теплового шока лимфоцитов периферической крови у больных с инфарктом миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2010; 12: 622–625.
- Konstantinova E. V., Khomyakova N. F., Konstantinova N. A. et al. Relationship between apoptosis and heat shock protein expression of peripheral blood lymphocytes in patients with myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010; 12: 622–625.
27. Cecconi C., Curello S., Bachetti T. et al. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998; 41 (1): 25–30.
28. Guillen I., Blanes M., Gomez-Lechon M. J., Castell J. V. Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: 229–235. DOI: 10.1152/ajpregu.1995.269.2.R229.

Статья поступила / Received 18.01.22
Получена после рецензирования / Revised 28.01.22
Принята к публикации / Accepted 28.06.22

Сведения об авторах

Наумов Андрей Валентинович, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни¹. E-mail: andrey.naumov.93@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7874-7057

Прокофьева Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-3260-2677

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета¹. E-mail: admed@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8299-6582

Сароянц Людмила Валентиновна, д.м.н., зав. лабораторно-экспериментальным отделом². E-mail: luda_saroyants@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4426-3860

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, г. Астрахань

Автор для переписки: Прокофьева Татьяна Васильевна, E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

Для цитирования: Наумов А. В., Прокофьева Т. В., Полунина О. С., Сароянц Л. В. Анализ уровней аннексина V и цитокинового статуса у больных с острым инфарктом миокарда. *Медицинский алфавит.* 2022; (19): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-33-38>.

About author

Naumov Andrey V., assistant at Dept of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle¹. E-mail: andrey.naumov.93@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7874-7057

Prokofieva Tatyana V., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases, Faculty of Pediatrics¹. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-3260-2677

Polunina Olga S., DM Sci (habil.), head of Dept of Internal Diseases, Faculty of Pediatrics¹. E-mail: admed@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8299-6582

Saroyants Lyudmila V., DM Sci (habil.), head of Laboratory-Experimental Dept². E-mail: luda_saroyants@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4426-3860

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Leprosy Research Institute, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Prokofieva Tatyana V., E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

For citation: Naumov A. V., Prokofieva T. V., Polunina O. S., Saroyants L. V. Analysis of annexin V levels and cytokine status in patients with acute myocardial infarction. *Medical alphabet.* 2022; (19): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-33-38>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2022-19-38-43

Тромбозы на фоне COVID-19 у лиц среднего возраста

Л. Д. Хидирова, Н. П. Ильиных, П. Г. Мадонов

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре представлены особенности коагулопатии и тромботический риск при COVID-19 у лиц среднего возраста. Показано последовательное увеличение D-димера и наличие тромбоза и ТЭЛА у тяжелобольных пациентов среднего возраста с COVID-19 при снижении других параметров свертывания крови, таких как фибриноген, тромбоциты или антитромбин, которые связаны с ДВС-синдромом. Следовательно, есть потребность в выявлении повышенного риска тромботических событий на ранней стадии и предотвращении тромботических событий и повреждения органов, насколько это возможно. Также рассматривается применение тромболитической терапии. В настоящее время прилагаются большие усилия международных медицинских и научных сообществ новая коронавирусная инфекция COVID-19 является глобальной проблемой и прогноз для госпитализированных пациентов с COVID-19, особенно при критической форме, продолжает оставаться неблагоприятным не только для пожилых и старых пациентов, но и для лиц среднего возраста. Несмотря на то что это заболевание считается многофакторным, тромботические осложнения играют важную роль в дальнейшем прогнозе у этой категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, D-димер, SARS-CoV, тромботический риск, ARDS, ACE2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombosis on background of COVID-19 in middle-aged people

L. D. Khidirova, N. P. Ilyinykh, P. G. Madonov

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

This review presents the features of coagulopathy and thrombotic risk in COVID-19 in middle-aged people. A consistent increase in the D-dimer and the presence of thrombosis and PE in seriously ill middle-aged patients with COVID-19 was shown with a decrease in other blood clotting parameters, such as fibrinogen, platelets or antithrombin, which are associated with DIC syndrome. Therefore, there is a need to identify an increased risk of thrombotic events at an early stage and prevent thrombotic events and organ damage as much as possible. The use of thrombolytic therapy is also being considered. Currently, great efforts are being made by the international medical and scientific communities, the new coronavirus infection COVID-19 is a problem and the prognosis for hospitalized patients with COVID-19, especially in the critical form, continues to be unfavorable not only for elderly and old patients, but also for middle-aged patients. age. Despite the fact that this disease is considered multifactorial, thrombotic complications play an important role in the further prognosis in this category of patients.

KEY WORDS: COVID-19, D-dimer, SARS-CoV, thrombotic risk, ARDS, ACE2.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CoV – коронавирус
ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
RAS – ренин-ангиотензиновая система
DIC (ДВС) – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ARDS (ОРДС) – острый респираторный дистресс синдром
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии
НМГ – низкомолекулярный гепарин

SIC – шкала индуцированной сепсисом коагулопатии
ISTH – руководство Международного общества по тромбозу и гемостазу
SOFA – шкала органной недостаточности
ТГВ – тромбоз глубоких вен
OR – отношение шансов смертности

Введение

Коронавирусы (CoV) состоят из большого семейства одноцепочечных РНК-вирусов, идентифицированных несколько десятилетий назад, но чье клиническое значение и эпидемический потенциал не были признаны до вспышки тяжелого острого респираторного синдрома CoV (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2002 и 2012 годах соответственно [1]. Тяжелый острый респираторный синдром CoV-2, возбудитель COVID-19, является седьмым идентифицированным членом CoV и структурно похож на SARS-CoV, при этом два вируса имеют примерно 72% общего генома. Тяжелый острый респираторный синдром CoV-2 представляет собой серьезную угрозу для здоровья во всем мире, которая выходит далеко за рамки распространения и рисков SARS-CoV и MERS [2].

Тяжелый острый респираторный синдром CoV-2 и другие CoV имеют сходства и различия. Оба вируса могут вызывать смертельные заболевания легких и особенно опасны для пожилых людей или людей с сопутствующими заболеваниями. Как и другие CoV, SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензина-2 (ACE 2) для проникновения в клетки-мишени, но с более высоким сродством к ACE 2 [3]. После связывания со своим рецептором ACE 2 активирует ренин-ангиотензиновую систему (RAS), что приводит к подавлению экспрессии ACE 2, что приводит к увеличению ангиотензина II (Ang II) и снижению его аналога ангиотензина [4]. Хотя у большинства пациентов проявляются только легкие симптомы, характерной чертой COVID-19 является то, что у части пациентов в течение короткого времени после инфицирования развиваются тяжелые осложнения, такие как респираторный синдром у взрослых (ARDS) или диссеминированное внутрисосудистое свертывание (DIC) с последующим сепсисом, органной недостаточностью и смертью. Коагулопатия и тромботические явления были описаны у пациентов с COVID-19, и в этом обзоре обобщены существующие отчеты и рекомендации по лечению у пациентов с инфекциями CoV [5].

Коагулопатия и тромботический риск при COVID-19

Подобно SARS и MERS, у пациентов с COVID-19 существует связь между воспалением и тяжелым поражением органов. Первичная патология – ОРДС, которая характеризуется диффузным поражением альвеол, включая гиалиновые мембраны [6]. Вирусный цитопатический эффект пневмоцитов подразумевает прямое вирусное повреждение. В настоящее время есть данные, свидетельствующие о том, что некоторые пациенты могут реагировать на COVID-19 с помощью обильной реакции цитокинового шторма [7]. Иммунологические исследования показали, что провоспалительные цитокины интерлейкина 6 (IL-6), IL-17A и фактора некроза опухоли α были повышены у большинства пациентов с тяжелыми исходами [8]. Гиперкоагуляция – важный признак воспаления. Провоспалительные цитокины критически вовлечены в патологическое образование сгустков и гиперактивацию тромбоцитов, а также играют важную роль в подавлении важных физиологических антикоагулянтных путей [9].

Другие факторы, связанные с пациентом, пневмонией и SARS-CoV-2, могут привести к значительно более высокому риску тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 [10]. При COVID-19 факторами риска развития серьезных симптомов являются пожилой возраст, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, особенно при гипертонии, где было продемонстрировано отношение рисков (HR) от 1,70 до 3,05 для смерти [11]. В целом артериальная гипертензия была идентифицирована как независимый фактор риска тромбоза глубоких вен в большом проспективном исследовании с участием более 18 тысяч пациентов. Известно, что пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями более склонны к развитию тяжелых осложнений инфекции COVID-19 и имеют более высокий риск тромбоза, однако у лиц среднего возраста довольно часто отмечаются коагулопатия и тромботические осложнения [12].

Заболеемость тромбозом у пациентов с COVID-19

Коагулопатия описана в исследованиях, которые документируют клинические и лабораторные изменения у пациентов с COVID-19 у 50 % лиц среднего возраста с тяжелыми проявлениями [13]. Несколько исследований подтверждают актуальность повышенных концентраций D-димера при COVID-19. Помимо известной вариабельности у здоровых добровольцев и их тенденции к увеличению с возрастом, существует связь повышенных уровней D-димера и продуктов распада фибрина во всех условиях с активированной системой свертывания крови [14].

Молекула D-димера является продуктом распада белка фибрина. Он возникает после сшивания двух D-фрагментов белка фибрина после лизиса ферментами тромбина, плазмина и фактора XIIIa. В одном из проведенных исследований оценивалось роль D-димера в отношении клинического течения пациентов с COVID-19 [15]. Было высказано предположение, что уровни D-димера будут предсказывать худшие исходы у этих пациентов. Участники набирались при поступлении в больницу по поводу COVID-19 от средней до тяжелой степени [16, 17].

Значительные различия в уровнях D-димера при поступлении были отмечены у пациентов среднего возраста, которым потребовалась искусственная вентиляция легких (1250 ± 210 нг/мл), по сравнению с теми, кому не потребовалась (650 ± 175 нг/мл) соответственно ($p < 0,05$) [18]. Это особенно примечательно, учитывая, что группа без вентиляции, как правило, была старше, имела большее количество важных сопутствующих заболеваний и имела больший процент мужчин – все это факторы риска для более неблагоприятных исходов COVID-19 [19]. Результаты недавнего исследования показывают, что D-димер может предсказать, у каких пациентов с COVID-19 результаты будут хуже [20]. Это может существенно повлиять на способность клиницистов определять, у каких пациентов, вероятно, будут худшие результаты, и действовать профилактически, уменьшая бремя болезни. Было показано, что D-димер является индикатором повреждения сердца у пациентов с COVID-19 в условиях протромботического состояния [21]. Некоторые недавние исследования также предположили, что существует динамическая связь уровня D-димера с прогнозом пациентов с COVID-19 и необходимостью антикоагуляции D-димера [22].

Также в другом исследовании, в многофакторном анализе, сравнивающем клинические и лабораторные параметры 137 выживших и 54 невыживших лиц среднего возраста, отношение шансов смертности для уровней D-димера более 0,5 мкг/мл составило 2,14, для уровней D-димера более 1 мкг/мл – 18,42, в то время как для PT более 16 с 22OR составил 4,62. Таким образом, коагулопатия произошла у 50 % умерших пациентов по сравнению с 7 % выживших пациентов.

Показано, что у 499 COVID-положительных пациентов из 552 больниц в Китае концентрации D-димера у лиц среднего возраста выше порогового значения 0,5 мг/л наблюдались у 46,4 % пациентов; у 60,0 % из них раз-

вились тяжелые проявления, а также цифры были выше, чем у лиц пожилого и старческого возраста [23]. У этих пациентов уровни D-димера 2,12 мкг/мл (0,77–5,27) были в четыре раза выше 26 по сравнению с пациентами без тяжелого поражения (0,61 мкг/мл, 0,35–1,29). Так, концентрация D-димера и оценка SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, динамическая оценка органной недостаточности) предоставляют, помимо возраста пациента, важную информацию о прогнозе заболевания COVID-19. Другими факторами риска тяжелого исхода были лимфопения, лейкоцитоз и повышенные лабораторные показатели аланинаминотрансферазы, ЛДГ, высокочувствительного тропонина I, креатинкиназы, ферритина сыворотки, IL-6, PT, креатинина и прокальцитонина [24].

Показано, что при ретроспективном исследовании 138 пациентов с разной степенью тяжести заболевания выявлено 16,67 % пациентов с высоким риском тромботических осложнений, в основном тяжелобольных, из которых у 17,30 % диагностирован тромбоз глубоких вен, несмотря на использование рекомендованной в руководстве тромبو-профилактики [25]. Тромбоз глубоких вен диагностирован на УЗИ через 3–18 дней после госпитализации.

Пациенты с пневмонией COVID-19 также имеют высокий риск ТЭЛА, а повышение значения D-димера облегчает диагностику тромбозоболоческого события. Из 1008 госпитализированных пациентов 25 с подтвержденной пневмонией прошли компьютерную томографию с легочной ангиографией. Тромбозоболочия легочной артерии диагностирована в 40 % случаев с локализацией преимущественно в мелких ветвях легочной артерии. Интересно, что эти пациенты показали значительно более высокие медианные уровни D-димера (11,07 мкг/мл; IQR: 7,12–21,66) по сравнению со средними уровнями 2,44 мкг/мл (IQR: 1,68–8,34) у пациентов без ПЭ [26].

В ретроспективном исследовании исследовались пациенты с COVID-19, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, где была определена высокая частота тромбоза глубоких вен [27]. Пациенты не получали тромبو-профилактики. Из них 25 % пациентов имели тромбоз вен нижних конечностей, а 40 % имели летальный исход. Заболеемость ПЭ систематически не исследовалась. Использование порогового значения D-димера выше 1,5 мкг/мл для прогнозирования ТГВ показало чувствительность 85,0 % и специфичность 88,5 %.

Также сообщалось о возникновении тромбоза у пациентов, принимающих с профилактической целью низкомолекулярный гепарин (НМГ) [28]. В исследовании 184 пациентов с пневмонией COVID-19 из трех голландских больниц изучалась частота симптоматической острой ТЭЛА, ТГВ, ишемического инсульта, инфаркта миокарда или системной артериальной эмболии у пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии. Частота тромбозов составила 31 %. Все пациенты получали по крайней мере стандартные дозы для тромبو-профилактики НМГ, хотя графики лечения в разных боль-

ницах различались и дозы со временем увеличивались. В 9,2% случаев лечебная антикоагуляция проводилась при поступлении [28, 29]. Примечательно, что ни у одного из пациентов не развился ДВС-синдром. Большинство (81,0%) пациентов страдали ТЭЛА, но тромботический инсульт случился у 3 пациентов [30]. Коагулопатия, и изменения глобальных маркеров коагуляции, и спонтанное продление ЧТВ и ПВ были независимыми предикторами тромботических осложнений (ПВ более 3 с и АЧТВ более 5 с; скорректированный ЧСС – 4,1; 95% ДИ: 1,9–9,1).

Опубликованы данные исследования, в котором у 241 (5,7%) пациента среднего возраста с COVID-19 было выявлено цереброваскулярное заболевание, 401 пациента с ишемией нижних конечностей с обеих сторон [30, 31]. У этих пациентов была обнаружена необычная комбинация антифосфолипидных антител с присутствием антикардиолипина IgA и антител IgA и IgG против β 2-гликопротеина I, что ставит под вопрос роль антифосфолипидных антител. Однако это были антитела, обнаруженные в единственном случае, и титры не были указаны, поэтому по определению не удовлетворяли критериям антифосфолипидного синдрома.

Результаты аутопсии указывают на наличие поражения эндотелия легких и микротромбоза [32, 33]. В серии случаев из четырех аутопсий инфицированных COVID-19 пациентов среднего возраста с внезапной респираторной декомпенсацией было показано, что в основных легочных артериях не было тромбозов, но небольшие тромбы присутствовали в срезах периферической паренхимы легких [34]. Кроме того, результаты микроскопии подтвердили, что мелкие сосуды содержат тромбозы и маленькие тромбы вместе с рассеянными участками диффузного альвеолярного повреждения, что указывает на то, что мелкие сосуды могут быть затронуты микротромбозом. D-димеры, определенные незадолго до смерти, были повышены только у 2 из 4 пациентов [35].

В другом случае серии из 27 аутопсий *SARS-CoV-2* был обнаружен в эндотелиальных клетках нескольких органов, при этом самые высокие концентрации были обнаружены в дыхательных путях, а более низкие – в почках, печени, сердце, головном мозге и крови [36]. Следовательно, могут быть затронуты ткани за пределами дыхательных путей, что может способствовать клиническому течению COVID-19 и, возможно, усугубить ранее существовавшие состояния. Это говорит о том, что *SARS-CoV-2* может привести к генерализованной воспалительной реакции эндотелия, вызывая фатальную органную недостаточность.

Обоснование индивидуального использования антикоагулянтов при COVID-19

Клинический спектр заражения новым *SARS-CoV-2* варьирует от отсутствия симптомов до смертельного исхода. Переход от легкой степени к тяжелой у пациентов с COVID-19 может быть вызван цитокиновым штормом и повышенной гиперкоагуляцией. Как и при всех коагулопатиях, лечение основного заболевания обязательно [37].

При COVID-19 рекомендуется как можно раньше предлагать профилактическую антикоагулянтную терапию НМГ, чтобы предотвратить тромботические явления и повреждение органов [38]. Это было рекомендовано в недавно опубликованном предварительном руководстве Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) по выявлению и лечению коагулопатии при COVID-19. Руководство ISTH обеспечивает стратификацию риска при поступлении пациентов с COVID-19 и лечении потенциально развивающейся коагулопатии [39]. Это предполагает, что пациенты с повышенным D-димером (то есть произвольно определяемым как 3–4-кратное увеличение) должны быть госпитализированы. Низкомолекулярный гепарин следует рассматривать у всех пациентов, которые должны быть госпитализированы из-за инфекции COVID-19, если нет противопоказаний [40].

Кровотечение может быть вызвано ДВС-синдромом и сепсисом, которые часто встречаются в тяжелых случаях. В исследовании Танга и др. из Ухани 71,0% не выживших от инфекции COVID-19 соответствовали критериям ISTH для ДВС-синдрома по сравнению с 0,4% выживших [41]. Однако не было описано значительного снижения других параметров свертывания крови, таких как тромбоциты или антитромбин, которые чаще всего связаны с ДВС-синдромом, и о кровотечениях не сообщалось даже в тяжелых случаях COVID-19.

Было показано, что из 449 пациентов среднего возраста с тяжелыми проявлениями COVID-19 19,84% получали гепарин (в основном НМГ) в течение 7 дней или дольше [42]. Сравнялась 28-дневная смертность между лицами, принимавшими и не принимавшими гепарин; сравнение также проводилось в отношении различного риска коагулопатии, стратифицированного по шкале индуцированной сепсисом коагулопатии (SIC) и величине D-димера; количество тромбоцитов отрицательно коррелировало с 28-дневной смертностью в многофакторном анализе. Не было обнаружено различий в 28-дневной смертности между принимавшими и не принимавшими гепарин (30,3% против 29,7%; $p = 0,910$). Однако 28-дневная смертность у принимавших гепарин была ниже, чем у тех, кто не принимал его, у пациентов с показателем SIC ≥ 4 (40,0% против 64,2%; $p = 0,029$) или D-димера в шесть раз выше верхнего предела нормального значения (32,8% против 52,4%; $p = 0,017$); кроме лиц среднего возраста, смертность по сравнению с пожилыми была выше ($p = 0,003$).

Обсуждаются некоторые неантикоагулянтные свойства НМГ, такие как снижение высвобождения и биологической активности IL-6. Было показано, что низкомолекулярный гепарин связывается с *SARS-CoV-1* и блокирует репликацию вируса [43]. Недавно противовоспалительный эффект НМГ был подтвержден у пациентов с COVID-19 с более низкими уровнями ИЛ-6 и более высокими уровнями лимфоцитов по сравнению с пациентами с COVID-19, не получавшими НМГ, в то время как изменения других воспалительных факторов не были статистически значимыми. Кроме того, изначально по-

вышенные уровни продукты распада D-димера и фибриногена значительно снизились после лечения НМГ, что указывает на улучшение состояния гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. Клиническая польза от НМГ может быть связана с его действием на ингибирование высвобождения IL-6 вместе с увеличением лимфоцитов, которые могут задерживать или блокировать воспалительный цитокиновый шторм [44]. Хотя концепция использования НМГ у любого госпитализированного пациента с COVID-19 является общепринятой, существуют споры о применяемой дозировке. Поскольку есть сообщения о том, что тромбоз произошел, несмотря на профилактическое использование низких доз НМГ, повышение дозы НМГ можно использовать либо эмпирически, либо на основе увеличения значений D-димера [45]. В идеале мы должны подождать, пока рандомизированные клинические испытания представят достоверные результаты по эффективному лечению, но за отсутствием таковых мы вынуждены принимать решения на основании эмпирических исследований.

Однако самый надежный подход к оценке эффектов новых лекарств – это рандомизированные клинические испытания. Даже в случае эпидемий или пандемий и острой необходимости в быстром и эффективном лечении рандомизированные испытания следует проводить как можно раньше. В неконтролируемых исследованиях можно было выбрать несколько препаратов без проверки четкого соотношения риска и пользы в типично изменчивых клинических курсах новых заболеваний [46].

Пероральные антикоагулянты (ПОАК), кроме их антикоагулянтного действия, особенно ингибитор фактора Ха, могут оказывать противовоспалительный эффект при COVID-19. Однако имеются опасения по поводу использования ПОАК у пациентов, имеющих осложнения в связи с COVID-19, а именно возможность проявления острой почечной недостаточности, необходимость проведения инвазивных процедур, лекарственное взаимодействие ПОАК с другими препаратами. ПОАК не назначают пациентам с COVID-19, которые имеют тяжелые нарушения функции почек, механические сердечные клапаны, антифосфолипидный синдром, а также тем, кто принимают противовирусные и иммуномодулирующие препараты, связанные с лекарственными взаимодействиями [47]. Антагонисты витамина К (АВК) используются для лечения установленных тромботических заболеваний (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия) или в профилактических целях у пациентов со специфическими показаниями (фибрилляция предсердий, протезирование механических сердечных клапанов). Однако в случае COVID-19 есть несколько проблем при использовании АВК, которые заключаются в лекарственных взаимодействиях АВК с другими препаратами и необходимости постоянного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО). В настоящее время нет активных исследований, оценивающих использование АВК при COVID-19. В трех тяжелых случаях ОРДС, связанного с COVID-19, было использовано внутривенное введение

рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [47]. Авторы сообщили о временном улучшении респираторной недостаточности даже при отсутствии явной ТЭЛА, что свидетельствует о вкладе микротромбов легких в протромботическое состояние COVID-19 [48]. Наконец, результаты вскрытия инфекций эндотелиальных клеток, эндотелиита и микротромбоза могут привести к дополнительному, более целенаправленному лечению эндотелиальными стабилизирующими препаратами, такими как ингибиторы янус-киназ, ингибиторы АПФ и статины [49, 50].

Вывод

Понимание характера COVID-19 растет не только в эпидемиологии и иммунологии, но и в последующих стратегиях лечения коагулопатии. COVID-19 связан с состоянием гиперкоагуляции, и инфицированные пациенты с дополнительными факторами риска имеют худший исход. В настоящее время прилагаются большие усилия международных медицинских и научных сообществ, так как новая коронавирусная инфекция COVID-19 является глобальной проблемой, и прогноз для госпитализированных пациентов с COVID-19, продолжает оставаться неблагоприятным не только для пожилых и старых пациентов, но и лиц среднего возраста. Несмотря на то что это заболевание считается многофакторным, тромботические осложнения играют важную роль в дальнейшем прогнозе у этой категории пациентов. В связи с этим необходима разработка безопасной и эффективной тромбопрофилактики. Контрстратегия лечения тромботических заболеваний зависит от глубокого и всестороннего понимания патофизиологических основ тромботических осложнений. Таким образом, выбор оптимального препарата для профилактики и лечения тромботических осложнений при COVID-19 является одной из самых важных задач.

Список литературы / References

1. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
2. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, Kaptein FH, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020, 191: 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
3. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009, 113: 2878–2887 <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
4. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, Liu Q, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol* 2020. <https://doi.org/10.1111/bjh.16811>
5. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, Tang C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; (7): 362–363. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30109-5)
6. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020, 8: 18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7)
7. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14 (8): 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanism and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (4): 586–590.
9. Ng K, Wu A, Cheng V, et al. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2005; 81 (956): 3. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.030049>
10. Dosquet C, Weill D, Wautier JL. Cytokines and thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 25 (suppl 2): S13–S19. <https://doi.org/10.1097/00005344-199500252-00004>

11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
12. Xu JF, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research Square.* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18340/v1>
13. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (6): 1421–1424.
14. Klok FA, Kruijff MJ, Van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
15. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Munoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res.* 2020; 192: 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>
16. Eljilany I, Elzouki A. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020 Nov 13; 16: 455–462. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S280962>
17. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): e38. <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>
18. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
19. Liu Y, Mu S, Li X, Liang Y, Wang L, Ma X. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J Surg Res.* 2019; 6 (238): 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.01.020>
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (23): 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
21. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14828>
22. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 3: 14810. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2020.04.031>
23. Bhatraju PK, Ghassemilou BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2012–2022. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004500>
24. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (05): 475–481. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5)
25. Klypa T.V., Bychynina M.V., Mandel I.A., Andreichenko S.A., Minets A.I., Kolyskina N.A., Troitsky A.V., Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Predictors of severe flow Volume. 2020; 11 (2): 200–220 <https://doi.org/10.17816/cclinpract34182>
26. Published online April 15, 2020. 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.* Published online April 17, 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
27. 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 (7): 1738–42. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>. Yakhontov D.A.
28. Mahmoud B. Malas et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1 Dec 2020 <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100639>
29. Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, Aakriti Gupta et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromboembolism.* 2020; 18 (7): 1738–1742. <https://doi.org/10.1111/j.14850>
30. *Thromb Haemost.* 2020 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395 (10235): 1517–1520 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30920-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30920-x).
31. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. S. Fox, A. Akmatbekov, J. Harbert [et al.], *Text (visual): unmediated Lancet Respir Med.* 2020; 8: 681–686 [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30243-5)
32. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.], *Text (visual): unmediated JAMA Intern. Med.* 2020; 4 (8): 934 <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
33. SARS, MERS, and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? N. Peeri, N. Shrestha, M.S. Rahman [et al.], *Text (visual): unmediated Int J Epidemiol.* 2020; 49: 717–726 <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>
34. The epidemiology, diagnosis, and treatment of COVID-19. P. Zhai, Y. Ding, X. Wu, J. Long [et al.], *Text (visual): unmediated Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105–115 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>
35. Swystun L. The role of leukocytes in thrombosis. L. Swystun, P. Liaw. *Text (visual): unmediated Blood.* 2016; 128: 753–762 <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718114>
36. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenza [et al.], *Text (visual): unmediated Thromb Res.* 2020; 191: 9–14 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
37. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020; 41 (19): 1821–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
38. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95 (7): 834–47. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
39. Mittode RS, Petris AO, Onofrei AV, et al. The Novel Perspectives Opened by ST2 in the Pandemic: A Review of Its Role in the Diagnosis and Prognosis of Patients with Heart Failure and COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (2): 175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020175>
40. Gumerov R.M., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Rakhimova R.F., Musin T.I., Zagidullin S.Z., Pushkareva A.E., Plotnikova M.R., Ishmetov V.S., Pavlov V.N., Motloch L.J., Zagidullin N.S. Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (2S): 4456. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4456>
41. Khidirova L.D., Fedoruk V.A., Vasiliev K.O. The role of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in the manifestation of multisystem inflammatory syndrome. *Preventive medicine.* 2021; 24 (6): 110–115. <https://doi.org/10.17116/profmed202124061110>
42. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39 (5): 529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x.
43. Schrezenmeier E, Dömer T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (3): 155–166. DOI: 10.1038/s41584-020-0372-x.
44. Maurice J.S., Lalonde T., Shihsin H. & Liu U.R. Lessons from the Past: possible options for urgent prevention and treatment of severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chemical biochem.* <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047> (2020)
45. Evidence-based medicine in questions and answers: monograph. D.A. Yakhontov. Novosibirsk: LLC "Printing House", 2012; 326.
46. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Meams ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J* 2016; 14: 14. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0088-y>
47. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
48. Agrawal U., Raju R., Udvardi Z.F. Favipiravir. A new and emerging antiviral variant in COVID-19. *Med. J. Indian Armed Forces* 2020; 76: 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.mjaf.2020.08.004>
49. Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger et al. Offline: COVID-19-bewilderment and frankness. *The Lancet.* 2020; 395:1178 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
50. Madonov P.G., Khidirova L.D., Derisheva D.A. Neuropsychiatric features of current COVID-19 pandemic (analysis of foreign publications in 2020). *Medical Alphabet.* 2020; (33): 58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-58-61>

Статья поступила / Received 24.12.2021
 Получена после рецензирования / Revised 14.01.2022
 Принята в печать / Accepted 28.06.2022

Сведения об авторах

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф., кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины. E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Ильинья Наталья Павловна, студентка VI курса. E-mail: nataliy1998stu@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4735-3861
Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины. E-mail: madonov@scpb.ru. ORCID: 0000-0002-1093-8938

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Ильинья Н.П., Мадонов П.Г. Тромбозы на фоне COVID-19 у лиц среднего возраста. Медицинский алфавит. 2022; (19): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-38-43>.

About authors

Hidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798
Ilynykh Natalia P., 6th-year student. E-mail: nataliy1998stu@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4735-3861
Madonov Pavel G., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: madonov@scpb.ru. ORCID: 0000-0002-1093-8938

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_ludmila73@mail.ru

For citation: Khidirova L.D., Ilynykh N.P., Madonov P.G. Thrombosis on background of COVID-19 in middle-aged people. *Medical alphabet.* 2022; (19): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-38-43>.