



Оригинальное исследование
УДК 616-092.11
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-3>

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНЫХ КОАГРЕГАТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОАГУЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Татьяна Олеговна Бурдиенко^{1✉}, Тамара Владимировна Гайдукова²,
Константин Геннадьевич Шаповалов³, Павел Петрович Терешков⁴, Елена Викторовна Фефелова⁵,
Намжил Нанзатович Цыбиков⁶

¹⁻⁶Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

¹✉tatyana.mishkileeva@mail.ru; ORCID ID <http://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

²cpn75@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2874-4111>

³shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

⁴tpp6915@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

⁵fefelova.elena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

⁶thybikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

Аннотация. Коагулопатия вносит свой вклад в патогенез коронавирусной болезни. Известно, что у пациентов с SARS-CoV-2 тяжелого течения, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии, на аутопсии обнаруживаются тромбы не только венозного и капиллярного русла, но и артериального. При этом у данной категории пациентов увеличивается количество нейтрофильно-тромбоцитарных (НТК) и моноцитарно-тромбоцитарных коагратов (МТК). Какой вклад в патогенез коагулопатии вносят лейкоцитарно-тромбоцитарные коаграты (ЛТК) неизвестно до сих пор.

Цель исследования: изучить роль взаимосвязи лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов и параметров системы гемостаза в развитии коагуляции у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

В исследование были включены 100 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, проходивших лечение в многопрофильном городе Читы. Женщин было 67, а мужчин – 33. Средний возраст составил 61,5 год. При анализе сопутствующей патологии чаще всего у исследуемых пациентов встречались гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. При лабораторной оценке тканевого фактора (TF), фактора IX, D-димера, тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) использовали мультиплексную панель LEGENDplex TM Human Thrombosis Mix and Match Subpanel, стандартные методики для определения АЧТВ, МНО, фибриногена.

Количество НТК возрастало с увеличением степени тяжести клинической картины, а количество МТК, наоборот, снижалось. При этом и те, и другие клеточные коаграты коррелировали с фибриногеном D-димером и молекулами адгезии – Р-селектином, PSGL-1, sCD40L.

Ключевые слова: лейкоцитарно-тромбоцитарные коаграты, COVID-19, коагулопатия

Сведения о финансировании: работа была выполнена в рамках финансирования очной аспирантуры.

Для цитирования: Роль лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов в патогенезе коагулопатии у пациентов с COVID-19 / Т.О. Бурдиенко, Т.В. Гайдукова, К.Г. Шаповалов и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 17-22. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-3>.

THE ROLE OF LEUKOCYTE-PLATELET AGGREGATES IN COAGULOPATHY IN PATIENTS WITH COVID-19

Tatyana O. Burdienko^{1✉}, Tamara V. Gaydukova², Konstantin G. Shapovalov³, Pavel P. Tereshkov⁴,
Elena V. Fefelova⁵, Namzhil N. Tsybikov⁶

¹⁻⁶Chita State Medical Academy, Chita, Russia

¹✉tatyana.mishkileeva@mail.ru; ORCID ID <http://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

²cpn75@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2874-4111>

³shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

⁴tpp6915@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

⁵fefelova.elena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

⁶thybikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0975-2351>



Abstract. Coagulopathy contributes to the pathogenesis of coronavirus disease. It is known that in patients with severe SARS-CoV-2, despite anticoagulation therapy, autopsies show blood clots not only of the venous and capillary bed, but also of the arterial one. At the same time, the number of neutrophil-platelet (NTA) and monocyte-platelet aggregates (MTA) increases in this category of patients. The contribution that leukocyte-platelet aggregates (LTA) makes to the pathogenesis of coagulopathy is still unknown.

To study the role of the relation between leukocyte-platelet aggregates and parameters of the hemostasis system in the development of coagulation in patients with moderate and severe COVID-19.

The study included 100 patients with SARS-CoV-2 infection who were treated in a mono-hospital in Chita. There were 67 women and 33 men. The average age was 61,5 years. When analyzing concomitant pathology, the most common cases in the studied patients were hypertension, atherosclerosis and coronary heart disease. In the laboratory evaluation of tissue factor (TF), factor IX, D-dimer, tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor I (PAI-1), the multiplex panel LEGENDplex™ Human Thrombosis Mix and Match Subpanel, standard methods for the determination of APTT, INR, fibrinogen were used.

The number of NTA increased with deteriorating severity of the clinical picture, and the number of MTA, on the contrary, decreased. At the same time, both cellular aggregates correlated with fibrinogen, D-dimer and adhesion molecules – P-selectin, PSGL-1, sCD40.

Keywords: leukocyte-platelet coagulates, COVID-19, coagulopathy

For citation: The role of leukocyte-platelet aggregates in coagulopathy in patients with COVID-19 / T.O. Burdienko, T.V. Gaydukova, K.G. Shapovalov, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 2. – P. 17-22. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-3>.

У реанимационных больных, инфицированных SARS-CoV-2, фиксировалась коагулопатия, проявляющаяся более высоким уровнем D-димера и фибриногена, удлинением протромбинового времени, тромбоцитопенией, чем у пациентов с менее тяжелыми симптомами [1]. На аутопсии были выявлены микро- и макрососудистые тромбы [2].

При тяжелом течении инфекции описывают несколько патогенетических механизмов нарушения свертывающей системы крови. Во-первых, следует учитывать, что SARS-CoV-2 тропен к респираторному эпителию через ACE₂ (ангiotензинпревращающий фермент) [3, 4]. Проникая в организм, он повреждает эндотелий дыхательного тракта, что, в свою очередь, приводит к ангиопатии, активации и агрегации тромбоцитов, в итоге к формированию тромбов [5]. Во-вторых, процесс воспаления легочной ткани, развивающийся в ответ на внедрение вируса, способствует через развитие артериальной и венозной

гиперемии, замедлению кровотока, стаза и формированию тромбов. В-третьих, учитывая высокое количество у тяжелых пациентов артериальных тромбов, не исключается вклад в процесс гиперкоагуляции антифосфолипидных антител [6].

Le Joncoug и соавторы (2020) сообщают, что для тяжелых пациентов характерно образование большого числа МТК и НТК, что связано с гипервоспалением и гиперкоагуляцией [7].

До настоящего времени остается предметом дискуссий, за счет каких механизмов лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты участвуют в патогенезе коагулопатии при COVID-19.

Цель исследования – изучить роль взаимосвязи лейкоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов и параметров системы гемостаза в развитии коагуляции у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов с коронавирусной болезнью. Проведение работы разрешено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, 2020 года, протокол № 104. Больные получали лечение в моногоспитале, развернутом на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» города Читы в период пандемии COVID-19 Уханьского штамма. В исследовании приняли участие 67 женщины и 33 мужчины, средний возраст пациентов – 61,5 год. Больные были поделены на две группы: первая – 54 человека со средней степенью тяжести и вторая – 46 пациентов с тяжелой степенью тяжести. Правомочность такого распределения исследуемых проводилась в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями [8].

Среди сопутствующей патологии по частоте встречаемости на первом месте была гипертоническая болезнь – 44%, далее атеросклероз – 22%, ишемическая болезнь сердца – 19%, алиментарное ожирение и сахарный диабет по 12% и 10% соответственно. Критериями исключения явилось наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, терминальная стадия онкопатологии и декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность.

Контрольную группу составили 12 доноров, исследование крови у которых проводилось в допандемический период. Данные лица отвечали критериям сопоставимости по полу, возрасту, преморбидному фону с обследуемыми пациентами с COVID-19.



Кроме противовирусной, пациентам проводилась антикоагулянтная терапия. Так у больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением использовали эноксапарин натрия, нефракционный гепарин и ривароксабан.

Забор крови осуществлялся на 6-10 день заболевания. Анализ ЛТК проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США). Определения уровня TF, D-димера, селектинов, tPA, PAI-1, Factor IX проводили на мультиплексном анализаторе с помощью панели LEGENDplex TM Human Thrombosis Mixand Match Subpanel. Исследование АЧТВ, МНО и количества фибриногена проводили на анализаторе ACL TOP 700. Математическую

обработку цитометрических данных проводили при помощи программы Kaluza™ V. 1.2 (BeckmanCoulter, США). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллиса программой Jamovi (version 2.4). Результаты представлены как медиана (Me) и процентиля (25; 75). Достоверность различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Двассы-Стила-Кричлоу-Флигнера. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты и обсуждение

При определении ЛТК (табл. 1), выяснилось, что у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19 отмечался их рост в 1,5 раза, по сравнению с донорами ($p=0,04$), преимущественно за счет НТК ($p<0,001$). У тяжелых пациентов прирост количества НТК, по сравнению с группой контроля, возрастал в три раза ($p<0,001$). На этом фоне число МТК снижалось в два раза ($p<0,001$). При детальном рассмотрении нами выявлено, что снижение числа МТК происходит за счет уменьшения коагратов с классическими и провоспалительными подвидами моноцитов.

Таблица 1 – Изменение лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести (кл/мкл)

Показатель, ед. измерения	Контроль Me (25; 75)	Пациенты со среднетяжёлым течением Me (25; 75)	Пациенты с тяжёлым течением Me (25; 75)	Тест Крускал-Уоллиса (X^2 ; p)
Лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты	1657,00 (1262,00; 1868,00)	2490,00 (1731,00; 3399,00), $p_1=0,04$	2064,00 (1414,00; 3216,00), $p_1=0,28$, $p_2=0,41$	$X^2=6,52$, $p=0,04$
Моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты	742,00 (540,00; 1010,00)	399,00 (247,00; 556,00), $p_1<0,001$	355,00 (249,00; 444,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,59$	$X^2=18,91$, $p<0,001$
Нейтрофильно-тромбоцитарные агрегаты	478,00 (361,00; 585,00)	1623,00 (1088,00; 2616,00), $p_1<0,001$	1466,00 (964,00; 2846,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,98$	$X^2=22,09$, $p<0,001$
Тромбоцитарные агрегаты с «неклассическими» моноцитами	23,30 (9,88; 36,90)	17,0 (11,70; 47,00), $p_1=1,00$	31,0 (14,70; 51,70), $p_1=0,50$, $p_2=0,24$	$X^2=2,88$, $p=0,24$
Тромбоцитарные агрегаты с провоспалительными моноцитами	45,10 (29,90; 102,00)	10,20 (4,62; 24,80), $p_1<0,001$	2,43 (0,47; 4,12), $p_1<0,001$, $p_2<0,001$	$X^2=49,38$, $p<0,001$
Тромбоцитарные агрегаты с «классическими» моноцитами	631,00 (439,00; 871,00)	300,00 (173,00; 421,00), $p_1<0,001$	257,00 (153,00; 379,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,57$	$X^2=22,89$, $p<0,001$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий здоровых по сравнению с группой пациентов, имеющих среднюю и тяжелую степень течения COVID-инфекции; p_2 – сравнение пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-инфекции между собой.

Концентрация тканевого фактора (табл. 2) увеличивалась у тяжелых пациентов в 1,5 раза по сравнению со среднетяжёлым течением ($p<0,001$). Уровень IX фактора вырос в три раза во второй группе, по сравнению с донорами ($p<0,001$), но у реанимационных пациентов снизился в 1,5 раза по сравнению со среднетяжёлым течением ($p<0,001$). Концентрация D-димера нарастала по мере ухудшения состояния пациента: так в группе 2 – в 2,5 раза ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля, а в группе 3 – чуть менее 1,5 раз ($p<0,001$) по сравнению с группой со среднетяжёлым течением. При рассмотрении показателей коагуляции отмечалось увеличение количества фибриногена в три раза у пациентов с COVID-19 ($p<0,001$). АЧТВ и МНО выросли у исследуемых по сравнению с донорами ($p<0,001$). Уровень tPA и PAI-1 резко увеличился во 2 группе ($p<0,001$) и снизился в 3 группе, не достигая при этом уровня доноров ($p<0,001$).

У больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением увеличивалась концентрация исследуемых молекул адгезии (P-селектин, PSGL-1, sCD40L) (табл. 3).

Корреляционные связи представлены в таблице 4. НТК коррелируют с D-димером ($p=0,016$; $r=0,230$); PAI-1 ($p=0,032$; $r=0,205$); фибриногеном ($p<0,001$; $r=0,527$) и молекулами адгезии: P-sel ($p=0,002$; $r=0,287$); sCD40L ($p=0,011$; $r=0,242$). МТК имеют схожие корреляционные связи, как и НТК, дополнительно с АЧТВ ($p=0,028$; $r=-0,212$) и PSGL ($p<0,001$; $r=-0,349$). Отличительной чертой тромбоцитарных взаимосвязей с «неклассическими» моноцитами является то, что они, кроме розеток с остальными подвидами моноцитов, корреляционных соотношений с другими показателями не имеют. Провоспалительные моноциты, вступив во взаимосвязь с тромбоцитами, коррелируют с TF ($p<0,001$; $r=-0,314$), молекулами адгезии и D-димером, АЧТВ, фибриногеном. Тромбоцитарные розетки с «классическими» моноцитами коррелируют с D-димером ($p=0,012$; $r=-0,239$); АЧТВ ($p=0,028$; $r=-0,212$); фибриногеном ($p<0,001$; $r=-0,600$); PSGL ($p=0,006$; $r=-0,263$); sCD40L ($p=0,012$; $r=-0,240$).



Таблица 2 – Показатели коагуляции у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Показатель	Здоровые Me (25; 75)	Пациенты со средне- тяжелым течением Me (25; 75)	Пациенты с тяжелым течением Me (25; 75)	Тест Крускал- Уоллиса (X^2 ; p)
TF, пг/мл	168 (97,40; 257,00)	149 (119,00; 206,00), $p_1=0,99$	264 (182,00; 314,00), $p_1=0,12$, $p_2<0,001$	$X^2=17,78$, $p<0,001$
Factor IX, нг/мл	182,00 (147,00; 257,00)	521,00 (383,00; 600,00), $p_1<0,001$	284,00 (245,00; 370,00), $p_1=0,31$, $p_2<0,001$	$X^2=43,01$, $p<0,001$
D-dimer, пг/мл	1303 (1206,00; 1696,00)	3265 (2224,00; 4424,00), $p_1<0,001$	4406 (3182,00; 7087,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,01$	$X^2=31,43$, $p<0,001$
Фибриноген D, г/л	2,25 (1,98; 2,48)	6,85 (6,02; 8,45) $p_1<0,001$	7,00 (5,80; 8,80), $p_1<0,001$, $p_2=0,96$	$X^2=27,40$, $p<0,001$
АЧТВ, сек.	30,10 (28,80; 30,50)	34,30 (27,80;42,30) $p_1=0,19$	43,40 (37,00; 48,30), $p_1<0,001$, $p_2<0,001$	$X^2=24,80$, $p<0,001$
МНО	1,05 (0,99; 1,11)	1,00 (0,92; 1,14) $p_1=0,93$	1,22 (1,16; 1,30), $p_1<0,001$, $p_2<0,001$	$X^2=31,46$, $p<0,001$
tPA, пг/мл	1277,00 (1207,00; 1416,00)	8042,00 (5439,00; 14041,00), $p_1<0,001$	1975,00 (1483,00; 3160,00), $p_1=0,005$, $p_2<0,001$	$X^2=62,58$, $p<0,001$
PAI-1, нг/мл	19,00 (14,00; 29,00)	672,00 (396,00; 1080,00), $p_1<0,001$	153,00 (69,00; 227,00), $p_1<0,001$, $p_2<0,001$	$X^2=63,50$, $p<0,001$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий здоровых по сравнению с группой пациентов, имеющих среднюю и тяжелую степень течения COVID-инфекции; p_2 – сравнение пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-инфекции между собой.

Таблица 3 – Молекулы адгезии у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести (пг/мл)

Показатель	Здоровые Me (25;75)	Пациенты со среднетяжелым течением Me (25; 75)	Пациенты с тяжелым течением Me (25; 75)	Тест Крускал- Уоллиса (X^2 ; p)
P-sel	1718,00 (1471,00; 2123,00)	4469,00 (3417,00; 7151,00), $p_1<0,001$	4604,00 (2773,00; 7296,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,98$	$X^2=22,50$, $p<0,001$
PSGL-1	1526,00 (1135,00; 2179,00)	3133,00 (2674,00; 3548,00), $p_1<0,001$	3077,00 (2798,00; 3544,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,99$	$X^2=27,05$, $p<0,001$
sCD40L	544,00 (408,00; 597,00)	38201,00 (33922,00; 52403,00), $p_1<0,001$	36742,00 (32981,00; 40435,00), $p_1<0,001$, $p_2=0,12$	$X^2=34,83$, $p<0,001$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий здоровых по сравнению с группой пациентов, имеющих среднюю и тяжелую степень течения COVID-инфекции; p_2 – сравнение пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-инфекции между собой.

Таблица 4 – Корреляционные связи между исследуемыми показателями

Показатель	Корреляционная связь
ЛТК	ЛТК ($p<0,001$; $r=0,920$); МТК ($p=0,013$; $r=0,233$)
НТК	ЛТК ($p<0,001$; $r=0,920$); D-dimer ($p=0,016$; $r=0,230$); PAI-1 ($p=0,032$; $r=0,205$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,527$); P-sel ($p=0,002$; $r=0,287$); sCD40L ($p=0,011$; $r=0,242$)
МТК	ЛТК ($p=0,013$; $r=0,233$); МТК пр. ($p=0,004$; $r=0,277$); МТК кл. ($p=0,021$; $r=0,221$); D-dimer ($p=0,014$; $r=0,235$); АЧТВ ($p=0,028$; $r=0,212$); фибриноген ($p=0,002$; $r=0,419$); P-sel ($p=0,008$; $r=0,254$); PSGL ($p<0,001$; $r=0,349$); sCD40L ($p=0,013$; $r=0,236$)
МТК нк.	МТК пр. ($p=0,007$; $r=0,259$); МТК кл. ($p<0,001$; $r=0,499$)
МТК пр.	МТК ($p=0,004$; $r=0,277$); МТК нк. ($p=0,007$; $r=0,259$); МТК кл. ($p<0,001$; $r=0,547$); D-dimer ($p<0,001$; $r=0,353$); TF ($p<0,001$; $r=0,314$); АЧТВ ($p<0,001$; $r=0,549$); МНО ($p<0,001$; $r=0,494$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,603$); P-sel ($p=0,033$; $r=0,204$); PSGL ($p=0,011$; $r=0,243$)
МТК кл.	МТК ($p=0,021$; $r=0,221$); МТК нк. ($p<0,001$; $r=0,499$); МТК пр. ($p<0,001$; $r=0,547$); D-dimer ($p=0,012$; $r=0,239$); АЧТВ ($p=0,028$; $r=0,212$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,600$); PSGL ($p=0,006$; $r=0,263$); sCD40L ($p=0,012$; $r=0,240$)
D-dimer	ЛТК ($p=0,016$; $r=0,230$); МТК ($p=0,014$; $r=0,235$); МТК пр. ($p<0,001$; $r=0,353$); МТК кл. ($p=0,012$; $r=0,239$); TF ($p<0,001$; $r=0,437$); АЧТВ ($p=0,038$; $r=0,200$); фибриноген ($p=0,001$; $r=0,428$); P-sel ($p<0,001$; $r=0,429$); PSGL ($p<0,001$; $r=0,383$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,521$)
tPA	ЛТК ($p=0,025$; $r=0,215$); PAI-1 ($p<0,001$; $r=0,896$); TF ($p<0,001$; $r=0,431$); фактор IX ($p<0,001$; $r=0,714$); МНО ($p=0,035$; $r=0,202$); фибриноген ($p=0,003$; $r=0,406$); P-sel ($p=0,012$; $r=0,241$); PSGL ($p=0,032$; $r=0,205$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,385$)
PAI-1	ЛТК ($p=0,032$; $r=0,205$); tPA ($p<0,001$; $r=0,896$); TF ($p<0,001$; $r=0,433$); фактор IX ($p<0,001$; $r=0,747$); МНО ($p=0,038$; $r=0,999$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,477$); P-sel ($p<0,001$; $r=0,379$); PSGL ($p=0,012$; $r=0,241$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,503$)
TF	МТК пр. ($p<0,001$; $r=0,314$); D-dimer ($p<0,001$; $r=0,437$); tPA ($p<0,001$; $r=0,431$); PAI-1 ($p<0,001$; $r=0,433$); фактор IX ($p<0,001$; $r=0,387$); PSGL ($p<0,001$; $r=0,361$)
Фактор IX	tPA ($p<0,001$; $r=0,714$); PAI-1 ($p<0,001$; $r=0,747$); TF ($p<0,001$; $r=0,387$); АЧТВ ($p=0,033$; $r=0,206$); МНО ($p<0,001$; $r=0,332$); P-sel ($p=0,027$; $r=0,211$); PSGL ($p=0,014$; $r=0,236$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,498$)
АЧТВ	МТК ($p=0,028$; $r=0,212$); МТК пр. ($p<0,001$; $r=0,549$); МТК кл. ($p=0,028$; $r=0,212$); D-dimer ($p=0,038$; $r=0,200$); фактор IX ($p=0,033$; $r=0,206$); МНО ($p<0,001$; $r=0,591$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,610$); P-sel ($p=0,011$; $r=0,245$)
МНО	МТК пр. ($p<0,001$; $r=0,494$); tPA ($p=0,035$; $r=0,202$); PAI-1 ($p=0,038$; $r=0,999$); фактор IX ($p<0,001$; $r=0,332$); АЧТВ ($p<0,001$; $r=0,591$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,493$)
Фибриноген	ЛТК ($p<0,001$; $r=0,527$); МТК ($p=0,002$; $r=0,419$); МТК пр. ($p<0,001$; $r=0,603$); МТК кл. ($p<0,001$; $r=0,600$); D-dimer ($p=0,001$; $r=0,428$); tPA ($p=0,003$; $r=0,406$); PAI-1 ($p<0,001$; $r=0,477$); АЧТВ ($p<0,001$; $r=0,610$); МНО ($p<0,001$; $r=0,493$); P-sel ($p=0,006$; $r=0,370$); PSGL ($p<0,001$; $r=0,609$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,484$)
P-sel	ЛТК ($p=0,002$; $r=0,287$); МТК ($p=0,008$; $r=0,254$); МТК пр. ($p=0,033$; $r=0,204$); D-dimer ($p<0,001$; $r=0,429$); tPA ($p=0,012$; $r=0,241$); PAI-1 ($p<0,001$; $r=0,379$); фактор IX ($p=0,027$; $r=0,211$); АЧТВ ($p=0,011$; $r=0,245$); фибриноген ($p=0,006$; $r=0,370$); PSGL ($p=0,020$; $r=0,222$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,484$)
PSGL	ЛТК ($p<0,001$; $r=0,349$); МТК пр. ($p=0,011$; $r=0,243$); МТК кл. ($p=0,006$; $r=0,263$); D-dimer ($p<0,001$; $r=0,383$); tPA ($p=0,032$; $r=0,205$); PAI-1 ($p=0,012$; $r=0,241$); TF ($p<0,001$; $r=0,361$); фактор IX ($p=0,014$; $r=0,236$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,609$); P-sel ($p<0,001$; $r=0,222$); sCD40L ($p<0,001$; $r=0,421$)
sCD40L	ЛТК ($p=0,011$; $r=0,242$); МТК ($p=0,013$; $r=0,236$); МТК кл. ($p=0,012$; $r=0,240$); D-dimer ($p<0,001$; $r=0,521$); tPA ($p<0,001$; $r=0,385$); PAI-1 ($p<0,001$; $r=0,503$); фактор IX ($p<0,001$; $r=0,498$); фибриноген ($p<0,001$; $r=0,484$); P-sel ($p<0,001$; $r=0,484$); PSGL ($p<0,001$; $r=0,421$)

Примечание. ЛТК – лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты; НТК – нейтрофильно-тромбоцитарные коагрегаты; МТК – моноцитарно-тромбоцитарные коагрегаты; МТК нк. – тромбоцитарные коагрегаты с «неклассическими» моноцитами; МТК пр. – тромбоцитарные коагрегаты с провоспалительными моноцитами; МТК кл. – тромбоцитарные коагрегаты с «классическими» моноцитами.



Результаты и обсуждение

Моноциты при активации различными индукторами демонстрируют так называемый «эффект отдачи», то есть экспрессируют и секретируют TF [9].

Eugenio D. Hottz и коллеги (2020) сообщают, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 моноциты, вступившие во взаимосвязь с тромбоцитами, активнее экспрессируют TF, основной триггер внутрисосудистого свертывания и тромбоза, чем отдельные моноциты в тех же образцах [10].

В нашем исследовании МТК коррелируют с уровнем тканевого фактора, что может подтверждать экспрессию и секрецию на моноцитах TF, т.е. «эффект отдачи». При этом у тяжелых пациентов число тромбоцитарных коагратов с провоспалительными моноцитами, как и с «классическими», снижается. Соответственно, TF из агрегированных моноцитов вносит вклад в гиперкоагуляцию только на начальных этапах заболевания. Снижение же количества МТК по мере нарастания тяжести заболевания, вероятнее всего, происходит вследствие «потребления» коагратов в микроциркуляторном русле.

У пациентов второй группы увеличивалась концентрация tPA и PAI-1. Далее при нарастании тяжести заболевания эти показатели снижались, но не достигали уровня доноров, что характеризует срыв системы фибринолиза. В условиях воспаления экспрессия и секреция PAI-1 могут активироваться ангиотензином-II, факторами роста, IL-1, ФНОα [11],

и это подтверждается в нашем исследовании. При активации и агрегации тромбоцитов PAI-1 выделяется и связывается с фибрином, что сопровождается снижением скорости лизиса фибрина и тромбозами. В нашем исследовании наличие корреляционной связи между НТК и D-димером, PAI-1, фибриногеном, P-sel, PSGL-1, sCD40L свидетельствует о том, что коаграты участвуют не только в коагуляции, но и в активации и ингибции фибринолиза.

Учитывая повышение концентрации молекул адгезии с нарастанием степени тяжести заболевания и снижением числа МТК с различными фракциями, можно предположить, что мононуклеары не только уходят в ткани для выполнения своих иммунных функций, но и становятся плацдармом для формирования тромбов.

Изменение уровня IX фактора свертывания крови отображает развитие ДВС-синдрома, резкое увеличение его у пациентов со среднетяжелым течением и «потреблением» у реанимационных больных.

Изменение количества лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов, уровня факторов свертывания и фибринолиза, а также адгезивных молекул свидетельствует о сложности патогенеза тромботических осложнений при действии SARS-CoV-2. Несомненно, что ЛТК приносят свой вклад в механизм «коагулогического хаоса» при инфицировании SARS-CoV-2, играя роль триггера в основных звеньях тромбообразования.

Список источников

1. Zhang X., Yang X., Jiao H., Liu X. Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Aging* (Albany NY). – 2020. – № 12. – P. 24535-24551.
2. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N., et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 198-209.
3. Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C., et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297, № 1. – P. 216-222.
4. COVID-19 в когорте пациентов с артериальной гипертензией: роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента / Е.П. Антипова, М.В. Моисеева, Н.В. Багисшева и др. // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2023. – № 1. – С. 104-112.
COVID-19 in a cohort of patients with arterial hypertension: the role of angiotensin-converting enzyme receptors / E.P. Antipova, M.V. Moiseeva, N.V. Bagisheva // *Transbaikal Medical Bulletin*. – 2023. – № 1. – P. 104-112.
5. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. – 2020. – № 395. – P. 1417-1418.
6. Анаев Э.Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская // *Практическая пульмонология*. – 2020. – № 3. – С. 3-13.
Anaev E. Kh. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy / E. Kh. Anaev, N.P. Knyazheskaya // *Practical Pulmonology*. – 2020. – № 3. – P. 3-13.
7. Le Joncour A., Biard L., Vautier M., Bugaut H., Mekinian A., Maalouf G., Vieira M., Marcelin A.G., Rosenzweig M., Klatzmann D., Corvol J.C., Paccoud O., Carillon A., Salem J.E., Cacoub P., Boulaftali Y., Saadoun D. Neutrophil-Platelet and Monocyte-Platelet Aggregates in COVID-19 Patients // *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, № 12. – P. 1733-1735.



8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16» (утв. Министерством здравоохранения РФ 18 августа 2022 г.).
Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on August 18, 2022).
9. Оценка некоторых показателей системы гемостаза в смывах полости носа при различных формах хронических риносинуситов / М.О. Иванов, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Егорова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 624-627.
Ivanov M.O., Tsybikov N.N., Egorova E.V. Assessment of some indicators of the hemostatic system in nasal lavages in various forms of chronic rhinosinusitis / M.O. Ivanov, N.N. Tsybikov, E.V. Egorova, et al. // Medical News of the North Caucasus. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. 624-627.
10. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 // Blood. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1330-1341.
11. Ha H., Oh E.Y., Lee H.B. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases // Nature Reviews Nephrology. – 2009. – № 5. – P. 203-211.

Вклад авторов:

Бурдиенко Т.О. – проведение исследования, статистическая обработка данных, написание статьи;
Гайдукова Т.В. – сбор и обработка материала, обзор публикации;
Шаповалов К.Г. – разработка дизайна исследования;
Терешков П.П. – анализ данных и критический обзор;
Фефелова Е.В. – разработка концепции, научное редактирование текста статьи;
Цыбиков Н.Н. – утверждение окончательного варианта статьи.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Burdienco T.O. – conducting research, statistical data processing, writing an article;
Gaidukova T.V. – collection and processing of material, review of the publication;
Shapovalov K.G. – research design development;
Tereshkov P.P. – data analysis and critical review;
Fefelova E.V. – concept development, scientific editing of the text of the article;
Tsybikov N.N. – approval of the final version of the article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.03.2024.

The article was accepted for publication 12.03.2024.

