



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.003>



Камилова У.К.✉, Юсупов Д.М., Закирова Г.А., Утемурадов Б.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Состояние коагуляционного гемостаза и функции эндотелия у реконвалесцентов COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Камилова У.К.; сбор материала – Закирова Г.А.; обработка материала и выполнение лабораторных тестов – Утемурадов Б.Б.; статистическая обработка данных – Юсупов Д.М.; написание текста – Камилова У.К., Закирова Г.А.; редактирование – Камилова У.К.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках прикладного исследования MRB-2021-522 «Разработка алгоритма и мобильного приложения оценки кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19» (2022–2023 гг.).

Подана: 26.04.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: umida_kamilova@mail.ru

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 ставит глобальные задачи перед системой здравоохранения всего мира; среди них особенно актуальны ранняя диагностика, эффективность лечения, профилактика осложнений, реабилитация и организация вакцинации. В последние годы ряд исследований были посвящены изучению влияния характера и механизмов развития COVID-19 на сердечно-сосудистую систему. Показана патогенетическая значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальной дисфункции в развитии COVID-19: установлено, что изменение их функционального состояния имеет важное значение в формировании, течении и прогнозе хронической сердечной недостаточности. Полученные данные нашли применение при разработке лечебно-профилактических мероприятий.

Цель. Оценка показателей коагуляционного гемостаза и гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции у реконвалесцентов COVID-19.

Материалы и методы. Проведено исследование 105 реконвалесцентов COVID-19. Пациенты были включены в исследование через 4–6 месяцев после перенесенного COVID-19. Средний возраст обследованных был $51,8 \pm 6,7$ года. Женщины составили 64 (60,95%), мужчины – 41 (39,05%). Состояние гемостаза было оценено по показателям коагулограммы: уровню фибриногена, Д-димеров (определенных иммуноферментным методом). О гуморальных факторах эндотелиальной дисфункции судили по уровню эндотелина-1, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина, определенному иммуноферментным методом.

Результаты. В группе пациентов с повышенным уровнем фибриногена (4 г/л) значения показателей гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции были достоверно выше, чем таковые у пациентов с нормальным уровнем фибриногена. Аналогично у пациентов с повышенным уровнем Д-димера эти значения были достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем данного показателя. При определении в крови реконвалесцентов COVID-19 уровня фибриногена, Д-димера, эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и тромбомодулина установлена прямая корреляция

между ними. Отмечена сильная корреляция между Д-димером и гуморальными факторами: эндотелином-1 ($r=0,88$) и ФФВ ($r=0,61$), а тромбомодулином – умеренная корреляция ($r=0,56$).

Заключение. В крови реконвалесцентов COVID-19 наблюдалось достоверное повышение уровня фибриногена, Д-димера, возрастание показателей маркеров эндотелиальной дисфункции, которое ассоциировалось с особенностями клинического течения заболевания.

Ключевые слова: реконвалесценты COVID-19, показатели гемостаза, маркеры эндотелиальной дисфункции

Kamilova U.✉, Yusupov D., Zakirova G., Utemuradov B.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

State of Coagulation Hemostasis and Endothelial Function in COVID-19 Convalescents

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Kamilova U.; collection of material – Zakirova G.; material processing and laboratory tests – Utemuradov B.; statistical data processing – Yusupov D.; writing the text – Kamilova U., Zakirova G.; editing – Kamilova U.

Funding. The work was financially supported as part of the applied research MRB-2021-522 "Development of an algorithm and mobile application for assessing cardiovascular risk in COVID-19 convalescents" (2022–2023).

Submitted: 26.04.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: umida_kamilova@mail.ru

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic poses global challenges for the entire healthcare system of the world, such as early diagnosis, treatment, prevention of complications, rehabilitation and organization of vaccination. In recent years, a number of studies have been devoted to studying the impact of COVID-19 on the cardiovascular system and its pathogenetic mechanisms. The pathogenetic significance of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), endothelial dysfunction in the development of COVID-19, which are important in the formation, course and prognosis of chronic heart failure, as well as in the development of therapeutic and preventive measures, was studied.

Purpose. Evaluation of coagulation hemostasis and humoral markers of endothelial dysfunction in COVID-19 convalescents.

Materials and methods. 105 COVID-19 convalescents were examined. Patients were included in the study after suffering COVID-19 after 4–6 months. The average age of the surveyed was 51.8 ± 6.7 years. Women made up 64 (60.95%), men – 41 (39.05%). Hemostasis indicators were assessed by coagulogram parameters – fibrinogen level, determination of D-dimer by enzyme immunoassay, humoral factors of endothelial dysfunction – endothelin-1, von Willebrand factor (VWF), thrombomodulin by enzyme immunoassay.

Results. In the group of patients with elevated fibrinogen levels (more than 400 mg/dl), these values were significantly higher in terms of humoral markers of endothelial



dysfunction than in patients with normal fibrinogen levels. Similarly, in patients with elevated levels of D-dimer, these values were significantly higher than in patients with normal levels of this indicator. When studying the levels of fibrinogen and D-dimer in the blood of COVID-19 convalescents, a direct correlation between them was established in relation to endothelin-1, VWF and thrombomodulin. There was a strong correlation between D-dimer and humoral factors endothelin-1 ($r=0.88$) and VWF ($r=0.61$), while thrombomodulin had a moderate correlation ($r=0.56$).

Conclusion. In the blood of COVID-19 convalescents, there was a significant increase in the level of fibrinogen and D-dimer. In COVID-19 convalescents, an increase in the level of markers of endothelial dysfunction was associated with indicators of the clinical course and indicators of fibrinogen and D-dimer.

Keywords: COVID-19 convalescents, hemostasis indicators, markers of endothelial dysfunction

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 ставит глобальные задачи перед системой здравоохранения всего мира; среди них особенно актуальны ранняя диагностика, эффективность лечения, профилактика осложнений, реабилитация и организация вакцинации [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «пандемия инфекции, вызванная новым штаммом коронавируса – SARS-CoV-2, привела к стремительному росту числа заболевших и высокой смертности во всем мире...» Наряду с поражением органов дыхания при COVID-19 установлено, что важными прогностическими критериями его течения являются возраст пациента, наличие сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний [2, 3]. По данным многоцентровых исследований, смертность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при COVID-19 высока, что делает актуальной задачу совершенствования методов объективной оценки клинико-функциональных процессов у них, а также разработки методов прогнозирования развития болезни [4]. Исследования по оценке клинического течения заболевания, осложнений, особенностей клинико-функциональных особенностей коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 ориентируются на выявление новых сторон этиопатогенеза, раскрытых на основе оценки показателей специфических биомаркеров и молекулярно-генетических факторов; проводятся научные исследования по разработке методов раннего выявления и прогнозирования риска осложнений заболевания [5, 6]. Прямое и не прямое повреждение эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в силу чего возрастает риск ухудшения течения заболевания и развития неблагоприятного прогноза [7, 8]. В многоцентровом когортном исследовании повышенные уровни биомаркеров эндотелиальной дисфункции, гормонов РААС у пациентов с COVID-19 были связаны с повышенным риском смерти и неблагоприятным прогнозом [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей коагуляционного гемостаза и гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции у реконвалесцентов COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного исследования были обследованы 105 реконвалесцентов COVID-19. Пациенты были включены в исследование через 4–6 месяцев после перенесенного COVID-19. Средний возраст обследованных был $51,8 \pm 6,7$ года. Женщины составили 64 (60,95%), мужчины – 41 (39,05%). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В обследование не включались пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенным ОНМК, сахарным диабетом (тяжелого течения) и инсулинозависимым СД, хроническими обструктивными заболеваниями легких, аритмиями высоких градаций, тяжелыми заболеваниями печени и почек. У всех реконвалесцентов COVID-19 был тщательно собран анамнез с учетом кардиоваскулярных факторов риска, были проанализированы выписки из истории болезни по лечению COVID-19 с представленными в них сведениями о течении заболевания, степени поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии, проведенной терапии. При оценке кардиоваскулярных рисков было установлено, чтоотягощенная наследственность была у 100 (95,24%) обследованных, ожирение – у 40 (38,09%), гиподинамия – у 97 (92,38%), дислипидемия – у 72 (68,5%), курение – у 29 (27,61%), артериальная гипертензия (АГ) – у 100 (95,2%). У 42 (40%) обследованных установлена ишемическая болезнь сердца (ИБС), при этом II функциональный класс (ФК) – у 40 (38,10%) и III ФК – у 2 (1,90%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) определена у 68 (64,76%) обследованных. Их распределение, по данным теста с 6-минутной ходьбой, на ФК показало, что I ФК наблюдался у 15 (14,29%), II ФК – у 33 (31,4%) и III ФК – у 20 (19,05%). Фибрилляция предсердий установлена у 1 (0,95%) обследованного.

Лабораторные исследования включали в себя постановку общего анализа крови, коагулограммы, определение иммуноферментным методом Д-димера (АО «Вектор-Бест», Россия), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (Demeditec Diagnostics, Германия), эндотелина-1 (Elabscience, США), фактора фон Виллебранда (ФФВ) (Elabscience, США), тромбомодулина (Elabscience, США).

Полученные при исследовании данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2019, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом среднего арифметического изучаемого показателя (М), стандартного отклонения (SD), относительных величин (частота, %); статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Сравнение 3 и более независимых групп проводилось однофакторным анализом вариаций ANOVA. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$. Для выявления наиболее достоверных показателей определяли наличие корреляционной зависимости между ними. При этом взаимоотношения обозначали как имеющие сильную связь при $r = 0,6–1$, умеренную – при $r = 0,3–0,6$, слабую – при $r < 0,3$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В крови реконвалесцентов COVID-19 наблюдалось достоверное повышение уровня высокочувствительного СРБ, фибриногена и Д-димера. Высокочувствительный



СРБ составил $6,03 \pm 0,88$ г/л, фибриноген – $398,71 \pm 8,14$ мг/дл, Д-димер – $214,55 \pm 4,73$ мкг/л, тогда как у пациентов с ИБС уровень высокочувствительного СРБ увеличился в 2 раза, составляя $12,8 \pm 0,70$ г/л ($p < 0,01$), концентрация уровня фибриногена и Д-димера увеличилась на 13,4% и 31%, составляя $503,6 \pm 9,6$ мг/дл и $248,72 \pm 8,03$ мкг/л соответственно (табл. 1). Отмечено, что уровень СРБ ($p < 0,05$), высокочувствительного СРБ ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,01$) и Д-димеров ($p < 0,01$) в крови реконвалесцентов COVID-19 с ИБС и ХСН был достоверно выше, чем в общей группе обследованных. При этом соответствующие показатели у пациентов с ХСН составили: высокочувствительный СРБ – $25,6 \pm 4,17$ г/л ($p < 0,001$); фибриноген – $568,6 \pm 10,3$ мг/дл ($p < 0,01$); отмечено увеличение количества Д-димера в 2 раза – $13,4 \pm 0,42$ мкг/л ($p < 0,01$).

Изучение показателей воспаления (стенки сосудов) и коагуляционного гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от встречаемости факторов кардиоваскулярного риска у 1 лица показало, что уровень высокочувствительного СРБ у лиц с 3 и 4 факторами риска увеличился почти в 2 раза и составил $13,2 \pm 0,3$ и $14,7 \pm 1,5$ г/л ($p < 0,01$) относительно $7,9 \pm 0,75$ г/л у лиц с 1 фактором риска. Такая же динамика наблюдалась и по отношению к показателям фибриногена и Д-димера: уровень фибриногена и Д-димера достоверно увеличился на 13,4 и 31% у пациентов с 3 факторами риска и на 55,7 и 34,1% у пациентов с 4 факторами риска (табл. 2). У коморбидных пациентов, включенных в регистр АКТИВ и другие исследования, при наличии факторов кардиоваскулярного риска наблюдались более высокие лабораторные показатели воспаления и Д-димера, которые ассоциировались с ростом повторных госпитализаций и летальности в постгоспитальном периоде [10, 11].

Таблица 1

Показатели сосудистого воспаления и коагуляционного гемостаза у реконвалесцентов COVID-19
Table 1

Indicators of inflammation and coagulation hemostasis in COVID-19 convalescents

№	Показатели	Общий (n=105)	АГ (n=100)	ИБС (n=42)	ХСН (n=68)
1	СРБ высокочувствительный (г/л)	$6,03 \pm 0,88$	$10,80 \pm 0,28$	$12,8 \pm 0,70^*$	$13,4 \pm 0,42^*$
2	Фибриноген (мг/дл)	$398,71 \pm 8,14$	$498,1 \pm 8,33$	$503,6 \pm 9,6^*$	$568,6 \pm 10,3^*$
3	Д-димер (мкг/л)	$214,55 \pm 4,73$	$221,6 \pm 4,8$	$248,72 \pm 8,03^*$	$289,8 \pm 6,02^*$

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, различия достоверны по сравнению с показателями общей группы.

Таблица 2

Показатели сосудистого воспаления и коагуляционного гемостаза у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от встречаемости факторов риска ($X \pm Sx$)
Table 2

Indicators of inflammation and coagulation hemostasis in COVID-19 convalescents depending on the occurrence of risk factors

№	Показатели	1 ФР (n=5)	2 ФР (n=12)	3 ФР (n=45)	4 и более ФР (n=42)
1	СРБ высокочувствительный (г/л)	$7,9 \pm 0,75$	$10,5 \pm 0,61$	$13,2 \pm 0,3$	$14,7 \pm 1,5$
2	Фибриноген (мг/дл)	$383,5 \pm 13$	$503,6 \pm 9,6$	$545,6 \pm 45,9^{**}$	$568,6 \pm 10,3^{**}$
3	Д-димер (мкг/л)	$210 \pm 14,5$	$224,1 \pm 12,58$	$243 \pm 7,78^*$	$274,6 \pm 7,47^*$

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, различия достоверны по сравнению с показателями общей группы.

Содержание эндотелина-1, одного из биомаркеров эндотелиальной дисфункции, у реконвалесцентов COVID-19 составляло $90,61 \pm 2,36$ нг/л, у лиц с 1 ФР данный показатель был $80,76 \pm 16,23$ нг/л; с 2 ФР – $88,87 \pm 3,68$ нг/л, с 3 ФР – $89,07 \pm 3,34$ нг/л и 4 ФР – $94,3 \pm 7,49$ нг/л, что было на 29,3% выше по сравнению с лицами с 1 ФР соответственно. Анализ данного параметра в зависимости от наличия ССЗ показал, что у пациентов с ГБ этот показатель составил $91,57 \pm 2,45$, у пациентов с ИБС – $94,21 \pm 4,39$ и ХСН – $99,5 \pm 3,31$ нг/л ($p < 0,01$) (табл. 3).

Показатель ФФВ у лиц, перенесших COVID-19, составил $128,67 \pm 1,76\%$, у лиц с 1 ФР – $117,06 \pm 10,8\%$, с 2 ФР – $124,1 \pm 2,56\%$, с 3 ФР – $129,9 \pm 3,66\%$ ($p < 0,05$) и 4 ФР – $134 \pm 2,67\%$ ($p < 0,01$), что было на 23,5% выше по сравнению с таковым у лиц с 1 ФР соответственно. Анализ данного параметра в зависимости от наличия ССЗ показал, что у пациентов с АГ этот показатель составил $129,2 \pm 1,83\%$, у пациентов с ИБС – $134,43 \pm 2,51\%$ и ХСН – $139,1 \pm 2,17\%$ ($p < 0,05$).

Показатель тромбомодулина у лиц, перенесших COVID-19, составил $1388,5 \pm 18,2$ нг/л, у лиц с 1 ФР – $1351 \pm 69,79$, с 2 ФР – $1365 \pm 38,1$, с 3 ФР – $1410 \pm 26,14$ ($p < 0,05$) и 4 ФР – $1425 \pm 25,5$ ($p < 0,01$), что было на 19,6% выше по сравнению с аналогичными показателями у лиц с 1 ФР соответственно. Анализ данного параметра в зависимости от наличия ССЗ показал, что у пациентов с ГБ этот показатель составил $1393 \pm 18,6$ нг/л, у пациентов с ИБС – $1394,07 \pm 23,9$ и ХСН – $1436 \pm 21,7$ нг/л ($p < 0,05$).

Состояние эндотелиальной функции оценивалось на основании определения содержания эндотелина-1, ФФВ и тромбомодулина и было проанализировано в зависимости от активности воспаления и показателей гемостаза (табл. 4). У пациентов с нормальным содержанием СРБ (менее 6 мг/л) уровень эндотелина-1 составил $86,41 \pm 2,27$ нг/л, ФФВ – $128,67 \pm 1,76\%$ и тромбомодулина – $1384 \pm 14,9$ нг/л ($p < 0,01$), в группе пациентов с повышенным СРБ (более 6 мг/л) эти значения составили для эндотелина-1 $104,71 \pm 4,21$ нг/л ($p < 0,01$), для показателей ФФВ – $140,21 \pm 6,04\%$ ($p < 0,05$) и тромбомодулина – $1424 \pm 16,2$ нг/л ($p < 0,01$).

У пациентов с нормальным уровнем фибриногена (менее 400 мг/дл) показатель эндотелина-1 составил $82,81 \pm 3,12$ нг/л, ФФВ – $122,69 \pm 4,8\%$ и тромбомодулина – $1384 \pm 19,2$ нг/л. В группе пациентов с повышенным уровнем фибриногена (более 400 мг/дл) эти значения были на 28,5% ($p < 0,01$), 23,5% ($p < 0,05$) и 15,7% ($p < 0,05$) соответственно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем фибриногена. Аналогично у пациентов с нормальным уровнем Д-димера (менее 0,6 мкг/л) показатель эндотелина-1 составил $85,44 \pm 2,82$ нг/л, ФФВ – $116,78 \pm 5,95\%$ и $1215,9 \pm 24,7\%$, тогда как

Таблица 3
Показатели эндотелиальной функции у реконвалесцентов COVID-19
Table 3
Indicators of endothelial function in COVID-19 convalescents

№	Показатель	Общий, n=105	АГ, n=100	ИБС, n=42	ХСН, n=68
1	Эндотелин-1 (нг/л)	$90,61 \pm 2,36$	$91,57 \pm 2,45$	$94,21 \pm 4,39$	$99,5 \pm 3,31^*$
2	ФФВ (%)	$128,67 \pm 1,76$	$129,2 \pm 1,83$	$134,43 \pm 2,51$	$139,1 \pm 2,17$
3	Тромбомодулин (нг/л)	$1388,5 \pm 18,2$	$1393 \pm 18,6$	$1394,07 \pm 23,9$	$1436 \pm 21,7^*$

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, различия достоверны по сравнению с показателями общей группы.



Таблица 4

Показатели эндотелиальной дисфункции в зависимости от уровня СРБ, фибриногена и Д-димера у лиц, перенесших COVID-19

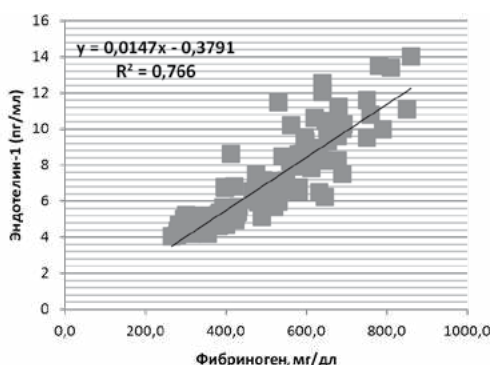
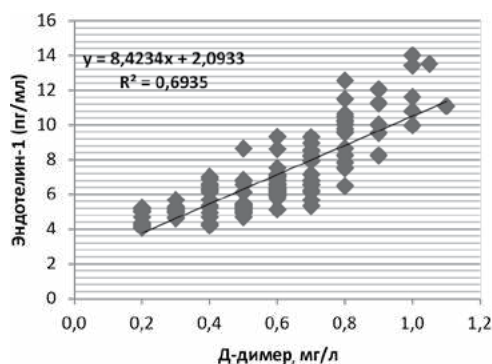
Table 4

Indicators of endothelial dysfunction depending on the level of CRP, fibrinogen and D-dimer in COVID-19 convalescents

Показатели	Эндотелин-1 (нг/л)	ФФВ (%)	Тромбомодулин (нг/л)
СРБ менее 6 мг/л	86,41±2,27	128,67±1,76	1247,5±14,9
СРБ более 6 мг/л	104,71±4,21	140,21±6,04	1424±16,2
Фибриноген менее 400 мг/дл	82,81±3,12	122,69±4,87	1241,9±19,2
Фибриноген более 400 мг/дл	106,41±3,23	151,52±3,06	1436,7±23,8
Д-димер менее 0,6 мкг/л	85,44±2,82	116,78±5,95	1215,9±24,7
Д-димер более 0,6 мкг/л	111,73±3,19	150,36±6,32	1441,7±24,6

в группе пациентов с повышенным уровнем Д-димера эти значения были достоверно выше для эндотелина-1 (на 30,8%, $p < 0,01$), для ФФВ (на 28,7%, $p < 0,01$) и для тромбомодулина (на 18,6%, $p < 0,05$) соответственно, по сравнению с показателями у пациентов с нормальным уровнем Д-димера. В исследованиях показано, что повышенный уровень Д-димера у пациентов, перенесших COVID-19, сохранялся длительно в постковидном периоде и ассоциировался с нарушениями функции эндотелия [12, 13].

При оценке корреляционной связи между показателями гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и показателями гемостаза (фибриноген и Д-димер) установлена корреляционная связь высокой степени с фибриногеном эндотелина-1 ($r=0,68$) и ФФВ ($r=0,63$) и средней степени – тромбомодулином ($r=0,54$). Указанная корреляционная связь наблюдалась между Д-димером и характеризовалась наличием прямой корреляционной связи с эндотелином-1 ($r=0,71$), ФФВ ($r=0,61$) и тромбомодулином ($r=0,55$) (см. рисунок).



Корреляция уровней фибриногена, Д-димера с маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19

Correlation of fibrinogen, D-dimer levels with markers of endothelial dysfunction in COVID-19 convalescents

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение последствий перенесенного COVID-19, а также тактики действий в постковидном периоде в настоящее время представляет большую значимость, однако в ходе таких исследований возникает множество спорных и нерешенных вопросов. Согласно определению понятие постковидного синдрома включает в себя признаки и симптомы, развившиеся во время или после перенесенного COVID-19 и продолжающиеся >12 недель, которые не могут быть объяснены другой причиной.

В крови реконвалесцентов COVID-19 наблюдалось достоверное увеличение показателей коагуляционного гемостаза и воспаления, характеризующихся достоверным возрастанием уровней фибриногена и Д-димера, высокочувствительного СРБ. Полученные результаты говорят о целесообразности использования предложенных лабораторных тестов для оценки состояния коагуляционного гемостаза в крови пациентов с угрозой риска осложненного течения ишемической болезни сердца у реконвалесцентов COVID-19: у пациентов с ИБС уровень высокочувствительного СРБ увеличился в 2 раза, составляя $12,8 \pm 0,70$ г/л ($p < 0,01$), уровень фибриногена и Д-димера возрастал на 13,4 и 31%, составляя $503,6 \pm 9,6$ мг/дл и $248,72 \pm 8,03$ мкг/л соответственно.

У реконвалесцентов COVID-19 увеличение уровня параметров эндотелиальной дисфункции ассоциировалось с клиническим течением заболевания и коагуляционного гемостаза и воспаления.

Таким образом, сочетанное использование 3 маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и тромбомодулина – открывает новые перспективы в исследовании пациентов с коронарной патологией – реконвалесцентов COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652.
2. Canale MP, Menghini R, Martelli E, et al. COVID-19-Associated Endothelial Dysfunction and Microvascular Injury: From Pathophysiology to Clinical Manifestations. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14(1):21–28.
3. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389–399.
4. Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Microvasc. Res*. 2021;138:104224.
5. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvin M, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54(1):1473–1487.
6. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res*. 2020;196:143–151.
7. Roy R, McDonough B, O'Gallagher K. COVID-19 and the heart. *Br Med Bull*. 2022;144(1):4–11.
8. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet. Haematol*. 2020;7:575–582.
9. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238160.
10. Arutyunov A.G., Tarlovskaya E.I., Galstyan G.R., Batluk T.I. et al. The impact of BMI on the course of the acute SARS-COV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):89–109. (in Russian)
11. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e24–e27.
12. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Kypper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;75(1):7–11.
13. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e524–e533.