

УДК 616.155.2-076:616-056.52]:615.273.52

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ631743>

# Оценка показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при проведении различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбозных осложнений на фоне COVID-19

А. Б. Агапов<sup>1, 2</sup> ✉, Р. Е. Калинин<sup>1</sup>, Н. Д. Мжаванадзе<sup>1</sup>, В. О. Поваров<sup>1</sup>,  
А. А. Никифоров<sup>1</sup>, Д. А. Максаев<sup>1, 3</sup>, А. А. Чобанян<sup>3</sup>, И. А. Сучков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Рязань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Наличие гиподинамии, гиповентиляции, а также хронического воспаления у пациентов с ожирением усугубляет их состояние при различных заболеваниях. Указанные особенности стали важными с приходом пандемии COVID-19, при которой воспаление и коагулопатия, обусловленная активацией тромбоцитов, тесно связаны между собой.

**Цель.** Изучить содержание лабораторных показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при использовании различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбозных осложнений на фоне COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследование включено 370 пациентов с COVID-19. В зависимости от наличия или отсутствия ожирения и варианта парентерального антикоагулянта пациенты в нашем исследовании разделены на группы: группа 1 — без ожирения + низкомолекулярный гепарин (НМГ) (n = 114), группа 2 — без ожирения + нефракционированный гепарин (НФГ) (n = 58), группа 3 — наличие ожирения + НМГ (n = 76), группа 4 — наличие ожирения + НФГ (n = 66). Проведен анализ частоты развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), кровотечений, общих маркеров острой фазы воспаления, специфических маркеров апоптоза тромбоцитов (фосфатидилсерина и кальретикулина).

**Результаты.** В конце стационарного лечения отмечено снижение уровня ферритина у пациентов как с ожирением, так и без него, получавших НМГ. Концентрация кальретикулина оказалась выше у пациентов, принимавших НМГ (1 и 3 группы). Уровень фосфатидилсерина имел высокие показатели у пациентов, получавших НМГ, только при наличии ожирения. Высокая частота развития тромбозных осложнений легочных артерий (ТЭЛА) без источника была у пациентов, принимавших НФГ, в сравнении с НМГ (13,6% случаев против 2,6% случаев соответственно, p = 0,029) и ТЭЛА с источником в нижних конечностях (9,1% случаев против 0% случаев соответственно, p = 0,018). При использовании НМГ наблюдалась меньшая частота развития кровотечений в сравнении с применением НФГ (5,3% случаев против 16,7% случаев соответственно, p = 0,056).

**Заключение.** Уровень фосфатидилсерина и кальретикулина у пациентов с ожирением выше у пациентов получавших НМГ. При этом у пациентов данной группы имеет место низкая частота развития ВТЭО и геморрагических осложнений в сравнении с группой пациентов, принимавших НФГ.

**Ключевые слова:** венозные тромботические осложнения; ожирение; апоптоз тромбоцитов; фосфатидилсерин; кальретикулин

## Для цитирования:

Агапов А.Б., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А. Оценка показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при проведении различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбозных осложнений на фоне COVID-19 // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2024. Т. 32, № 3. С. 413–424. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ631743>

Рукопись получена: 06.05.2024

Рукопись одобрена: 30.07.2024

Опубликована: 30.09.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ631743>

# Evaluation of Inflammation and Platelet Apoptosis Parameters in Obese Patients in Various Types of Anticoagulant Prophylaxis of Venous Thromboembolic Complications in Context of COVID-19

Andrey B. Agapov<sup>1, 2✉</sup>, Roman E. Kalinin<sup>1</sup>, Nina D. Mzhavanadze<sup>1</sup>, Vladislav O. Povarov<sup>1</sup>, Aleksandr A. Nikiforov<sup>1</sup>, Denis A. Maksayev<sup>1, 3</sup>, Artyom A. Chobanyan<sup>3</sup>, Igor' A. Suchkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;

<sup>2</sup> Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation;

<sup>3</sup> City Clinical Emergency Hospital, Ryazan, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The physical inactivity, hypoventilation, as well as chronic inflammation in obese patients aggravates their condition in various diseases. These features have become important with the advent of the COVID-19 pandemic, in which inflammation and platelet-activated coagulopathy are closely linked.

**AIM:** To study laboratory parameters of inflammation and platelet apoptosis in obese patients using various types of anticoagulant prophylaxis of venous thromboembolic complications with the underlying COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 370 patients with COVID-19. Depending on the presence or absence of obesity and the type of parenteral anticoagulant, patients in our study were divided into groups: group 1 — non-obese + low molecular weight heparin (LMWH) (n = 114), group 2 — non-obese + unfractionated heparin (UFH) (n = 58), group 3 — obesity + LMWH (n = 76), group 4 — obesity + UFH (n = 66). The incidence of venous thromboembolic complications (VTEC), bleeding, general markers of the acute phase of inflammation, and specific markers of platelet apoptosis (phosphatidylserine and calreticulin) have been analyzed.

**RESULTS:** At the end of hospital treatment, a decrease in ferritin levels was noted in patients both with and without obesity receiving LMWH. The concentration of calreticulin was higher in patients taking LMWH (groups 1 and 3). Phosphatidylserine levels were high in patients receiving LMWH only if they were obese. In patients taking UFH compared to LMWH, a high incidence of pulmonary embolism (PE) without a source (13.6% of cases versus 2.6%, respectively,  $p = 0.029$ ) and PE with a source in the lower extremities (9.1% of cases versus 0%, respectively,  $p = 0.018$ ) was found. When using LMWH, a lower incidence of bleeding was observed compared to using UFH (5.3% of cases versus 16.7%, respectively,  $p = 0.056$ ).

**CONCLUSION:** The levels of phosphatidylserine and calreticulin are higher in obese patients receiving LMWH. At the same time, patients in this group have a low incidence of VTEC and hemorrhagic complications compared to the group of patients taking UFH.

**Keywords:** *venous thrombotic complications; obesity; platelet apoptosis; phosphatidylserine; calreticulin*

## For citation:

Agapov AB, Kalinin RE, Mzhavanadze ND, Povarov VO, Nikiforov AA, Maksayev DA, Chobanyan AA, Suchkov IA. Evaluation of Inflammation and Platelet Apoptosis Parameters in Obese Patients in Various Types of Anticoagulant Prophylaxis of Venous Thromboembolic Complications in Context of COVID-19. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(3):413–424. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ631743>

Received: 06.05.2024

Accepted: 30.07.2024

Published: 30.09.2024

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ — антикоагулянтная терапия  
АЛТ — аланинаминотрансфераза  
АСТ — аспартатаминотрансфераза  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения  
ГБ — гипертоническая болезнь  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
КТ — компьютерная томография  
МНО — международное нормализованное отношение  
НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких  
НМГ — низкомолекулярный гепарин  
НФГ — нефракционированный гепарин  
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПВ — протромбиновое время  
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз  
ПКТ — прокальцитонин

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
СД — сахарный диабет  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СРБ — С-реактивный белок  
ТГВ — тромбоз глубоких вен  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование  
ФП — фибрилляция предсердий  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ХЗВ — хронические заболевания вен  
ХОЗАНК — хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей  
ЯБЖ — язвенная болезнь желудка  
COVID-19 — инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2  
SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

## АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературы от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) ежегодно страдают 10 млн человек во всем мире [1]. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей составляет от 45 до 117 случаев на 100 тыс. населения, а изолированной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — от 29 до 78 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [2]. Исторически принято считать, что основными факторами риска развития ВТЭО являются иммобилизация, травма, хирургическое вмешательство, онкология, гормональная терапия, нарушения коагуляции и ожирение [3]. В современной литературе можно встретить разделение факторов риска ВТЭО на большие и малые, транзиторные (временные) и персистирующие [4]. Одним из распространенных факторов риска ВТЭО является ожирение. Эффективная антикоагулянтная терапия (АКТ) в реальной клинической практике ограничена неполным пониманием основных протромботических механизмов и неопределенностью относительно рисков, пользы и дозирования антикоагулянтных препаратов [5]. Двумя основными путями, наиболее ответственными за тромбоз, вызванный ожирением, являются хроническое воспаление и нарушение фибринолиза [6]. Последствием хронического воспалительного состояния является активация протромботических сигнальных путей в клетках сосудов. Стимуляция эндотелия сосудов, тромбоцитов и других циркулирующих сосудистых клеток провоспалительными цитокинами приводит к усилению регуляции прокоагулянтных факторов и молекул адгезии, снижению регуляции антикоагулянтных регуляторных белков, увеличению выработки тромбина и усиленной активации тромбоцитов [7].

Для больных с ожирением характерны синдром гиповентиляции, высокий риск респираторного дистресс-синдрома, гиподинамия, которые также являются факторами риска ВТЭО. Указанные особенности пациентов с ожирением стали ключевыми с приходом пандемии COVID-19, при котором вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) проникает в эндотелиальные клетки и приводит к эндотелииту, апоптозу, активации тромбоцитов и факторов свертывания [8].

В данном патологическом процессе важную роль в коагуляции играют показатели апоптоза: кальретикулин и фосфатидилсерин [9]. Кальретикулин представляет собой белок, который в механизме свертывания крови способен «противостоять тромбозу» [10]. Фосфатидилсерин является фосфолипидом, который может возрастать при активации тромбоцитов, что приводит к выработке тромбина к гиперкоагуляции [11]. Одним из ключевых механизмов тромбообразования, который происходит при ожирении и COVID-19, является активация тромбоцитов, поэтому исследование маркеров апоптоза тромбоцитов и возможность применения антикоагулянтной терапии (АКТ) в данной популяции пациентов является актуальным направлением.

**Цель** — изучить содержание в крови специфических маркеров апоптоза тромбоцитов (фосфатидилсерина и кальретикулина) у пациентов с ожирением при использовании парентеральных антикоагулянтов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июля 2021 г. по январь 2022 г. проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое

были включены 370 пациентов с COVID 19, среди них — 135 мужчин и 235 женщин. Средний возраст пациентов составил 61,1 (23–93) года. Работа выполнялась в соответствии с планом кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики и одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 3 от 11.10.2020). Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05143567 от 3 декабря 2020 г.). Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

**Критерии включения:** возраст от 18 до 75 лет, у пациентов диагноз COVID-19, который был подтвержден лабораторным ПЦР тестом и данными КТ органов грудной клетки.

**Критерии исключения:** возраст менее 18 лет, беременность или кормление грудью, наличие исходной тромбоцитопении, противопоказания для применения АКТ, крайне тяжелые или агонирующие больные при поступлении.

Всем пациентам с COVID-19 согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» назначались парентеральные антикоагулянты в профилактической дозе [12]. При выписке из стационара пациентам рекомендовался приём прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). В нашем проспективном исследовании виды АКТ представлены следующим образом: НМГ был назначен 172 (46,5%) пациентам, НФГ — 142 (38,4%) пациентов, а ПОАК принимали 56 (15,1%) пациентов. Пациенты, принимавшие таблетированные антикоагулянты, не рассматривались в данном анализе, так как они принимали их постоянно по поводу сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, протезирования суставов, у них не было ожирения и они были с легкой степенью тяжести COVID-19, что, согласно рекомендациям, позволяло продолжать профилактику ВТЭО таблетированными антикоагулянтами [12]. Поэтому в данном исследовании будут рассмотрены 314 человек, получавших только парентеральные антикоагулянты.

При лечении COVID-19 только при выявлении ВТЭО, что было конечной точкой исследования, назначалась лечебная доза АКТ. В начале стационарного лечения повышенная доза АКТ применялась у пациентов с ожирением. Среди 370 пациентов 151 (40,8%) человек имели ожирение (ИМТ = 34,7 (32,4–38,4) кг/м<sup>2</sup>), а у 219 (59,2%) человек ожирение отсутствовало (ИМТ = 24,8 (18,2–25,0) кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,007$ ). По данным временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение

новой коронавирусной инфекции», у пациентов с ожирением необходимо рассмотреть увеличение профилактической дозы парентерального антикоагулянта на 50% [12]. Поэтому в нашем исследовании больным без ожирения подкожно назначали НФГ по 5000 ЕД 2–3 раза в день, а НМГ 40 мг 1 раз в сутки, тогда как пациентам с ожирением НФГ назначали в дозе 7500 ЕД 3 раза в сутки, а НМГ в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки. Больные в нашем исследовании разделены на группы: группа 1 — без ожирения + НМГ ( $n = 114$ ), группа 2 — без ожирения + НФГ ( $n = 58$ ), группа 3 — ожирение + НМГ ( $n = 76$ ), группа 4 — ожирение + НФГ ( $n = 66$ ).

Конечной точкой исследования были верифицированные случаи ВТЭО: ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА с источником или без источника, по данным аутопсии. Безопасность использования антикоагулянтов оценивали по выявлению случаев значимых и больших кровотечений, критерии которых были установлены Комитетом Международного общества по тромбозу и гемостазу в 2005 г. [13].

Забор венозной крови для проведения лабораторных анализов проводился при поступлении в стационар и при стабилизации состояния в конце лечения. Среди лабораторных анализов оценивались маркеры острой фазы воспаления: лейкоциты, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, показатели коагуляции и общего анализа крови. Концентрацию фосфатидилсерина и кальретикулина измеряли в сыворотке крови с использованием набора для иммуноферментного анализа (ИФА) человека «Cloud-Clone Corporation» (Китай).

Статистический анализ клинического исследования проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26. Анализ качественных показателей выполнен с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Оценка количественных показателей проведена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова ( $p > 0,05$ ). В связи с распределением показателей, отличным от нормального, средние значения были представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом ( $Q_1$ – $Q_3$ ), а анализ проведён с использованием критериев Уилкоксона, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении пациентов в исследование группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,331$ ), объему вирусного поражения легких, по данным КТ, ( $p = 0,067$ ) (табл. 1). В группах с ожирением женщин было больше, чем мужчин ( $p = 0,001$ ). Несопоставимость групп по данным параметрам не отразилась на результатах исследования. Среди сопутствующих заболеваний у больных с ожирением в отличие от пациентов без ожирения чаще встречались гипертоническая болезнь ( $p = 0,032$ ), постинфарктный кардиосклероз ( $p = 0,022$ ) сахарный диабет 2 типа ( $p = 0,032$ ), хроническая болезнь почек

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Пациенты без ожирения n = 171		Пациенты с ожирением n = 142		P
	Группа 1, НМГ n = 113	Группа 2, НФГ n = 58	Группа 3, НМГ n = 76	Группа 4, НФГ n = 66	
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ), лет	63 (53–71)	61,5 (49–70)	63,5 (58–69)	61 (52–67)	0,331
Пол:					
мужской, n (%)	58 (50,9)	22 (37,9)	27 (35,5)	13 (19,7)	0,001
женский, n (%)	56 (49,1)	36 (62,1)	49 (64,5)	53 (80,3)	
ИМТ, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	24,9 (20,9–25,3)	23,7 (19,8–24,8)	34,4 (32,1–38,4)	35,9 (32,7–38,3)	0,048
КТ-0, n (%)	8 (7,0)	0 (0)	3 (3,9)	0 (0)	0,067
КТ-1, n (%)	30 (26,3)	14 (24,1)	13 (17,1)	9 (13,6)	
КТ-2, n (%)	48 (42,1)	27 (46,6)	33 (43,4)	26 (39,4)	
КТ-3, n (%)	23 (20,2)	13 (22,4)	22 (28,9)	24 (36,4)	
КТ-4, n (%)	5 (4,4)	4 (6,9)	5 (6,6)	7 (10,6)	
<b>Сопутствующие заболевания</b>					
ИБС, n (%)	27 (23,7)	12 (20,7)	21 (27,6)	14 (21,2)	0,761
ПИКС, n (%)	7 (6,1)	2 (3,4)	9 (12)	7 (10,6)	0,022
ФП, n (%)	18 (15,8)	9 (15,5)	12 (15,8)	8 (12,1)	0,911
ГБ, n (%)	84 (73,7)	41 (70,7)	67 (88,2)	55 (83,3)	0,032
ОНМК, n (%)	11 (9,6)	2 (3,4)	2 (2,6)	0 (0)	0,017
БА, n (%)	2 (1,8)	2 (3,4)	4 (5,3)	7 (10,6)	0,058
ХОБЛ, n (%)	10 (8,8)	0 (0)	5 (6,6)	2 (3)	0,08
ЯБЖ, n (%)	10 (8,8)	8 (13,8)	1 (1,3)	5 (7,6)	0,054
СД, n (%)	17 (14,9)	16 (28,1)	42 (55,2)	27 (40,9)	0,032
ХБП, n (%)	19 (16,7)	5 (8,6)	20 (26,3)	2 (3)	0,001
ОААНК, n (%)	8 (7,0)	3 (5,2)	1 (1,3)	0 (0)	0,061
ХЗВ, n (%)	5 (4,4)	6 (10,3)	11 (14,5)	13 (19,7)	0,012
ВТЭО, n (%)	2 (1,8)	4 (6,9)	2 (2,6)	8 (12,1)	0,013
Онкология, n (%)	12 (10,6)	5 (8,6)	10 (13,2)	4 (6,1)	0,539

*Примечания:* НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ИМТ — индекс массы тела; КТ — компьютерная томография; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; ГБ — гипертоническая болезнь; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ — язвенная болезнь желудка; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ХЗВ — хронические заболевания вен; ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболии; р — статистическая разница между пациентами с ожирением и без ожирения

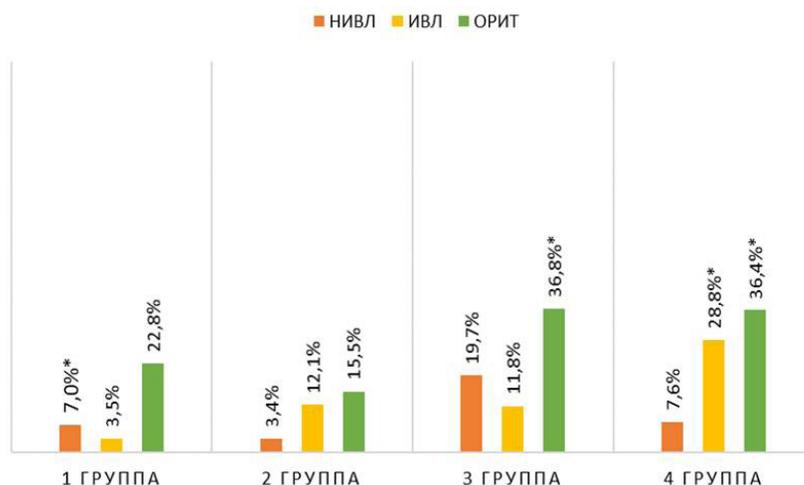
( $p = 0,001$ ), хронические заболевания вен ( $p = 0,012$ ) и ВТЭО в анамнезе ( $p = 0,013$ ).

На фоне терапии у отдельных больных наблюдалась отрицательная динамика, а именно: повышение температуры, снижение сатурации, увеличение площади вирусного поражения легких, по данным КТ легких. Пациентов было необходимо переводить из палаты в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среди пациентов, поступивших в ОРИТ, с ожирением было больше, чем без ожирения ( $p = 0,01$ ) (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что больных с ожирением, получавших НМГ, чаще переводили на НИВЛ ( $p = 0,005$ ), а для пациентов, получавших НФГ, больше использовали ИВЛ ( $p < 0,001$ ). Перевод больного на ИВЛ в нашем исследовании сопровождался 100% летальным исходом. По нашим данным, высокая

летальность была больше у пациентов с ожирением, получавших НФГ, чем НМГ ( $p < 0,001$ ).

Группы были также сопоставимы по общим лабораторным показателям, маркерам воспаления (СРБ и ферритин), а также маркерам апоптоза тромбоцитов (табл. 2). Статистически достоверные отличия наблюдались по уровню глюкозы крови, которая была выше у пациентов с ожирением. Также различия получены по концентрации фибриногена и протромбинового времени, которые были выше у пациентов, получавших НМГ.

В конце лечения коронавирусной инфекции появились различия при анализе лабораторных показателей в группах исследования (табл. 3). В частности, по уровню глюкозы крови, фибриногена и ферритина наблюдается снижение концентрации у пациентов, получавших НМГ, как с ожирением, так и без него. Концентрация



**Рис. 1.** Частота госпитализации в отделение реанимации и применения неинвазивной и искусственной вентиляции легких.  
Примечания: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Лабораторные показатели в исследуемых группах при поступлении, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Показатель	Пациенты без ожирения n = 171		Пациенты с ожирением n = 142		p
	Группа 1, НМГ n = 113	Группа 2, НФГ n = 58	Группа 3, НМГ n = 76	Группа 4, НФГ n = 66	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,7 (4,4–5)	4,8 (4,3–5,1)	4,8 (4,5–5,2)	4,7 (4,3–4,9)	0,17
Гемоглобин, г/л	135 (122–144)	141 (132–150)	137 (125–145)	135 (123–145)	0,044
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,11 (4,3–9,2)	6,65 (5,2–7,8)	6,87 (5,4–9,2)	7,05 (4,8–9,8)	0,555
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	179 (142–262)	199 (173–281)	197 (145–260)	188 (151–239)	0,168
СОЭ, мм/ч	23 (11–31)	25,5 (10–35,5)	23,5 (15–35)	13 (8–31)	0,211
Глюкоза, ммоль/л	6,44 (5,55–7,67)	57 (4,1–10,23)	7,5 (6,22–13,26)	7,4 (5,55–9,65)	0,005
СРБ, мг/л	53,3 (21,8–90,2)	69,4 (36,6–114)	58,6 (25–139,8)	89,1 (41,4–146)	0,011
Ферритин, мкг/л	628 (212–419)	884 (713–920)	641 (175–614,5)	749 (414–956)	0,358
АЧТВ, с	33,2 (26,3–36,7)	32,7 (27,7–36,9)	35,7 (25,9–36,8)	35 (29–40,8)	0,49
ПВ, с	13,3 (12,1–14,4)	12,1 (11–13,1)	13,1 (12,3–14,2)	12,7 (11,6–13,5)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> = 1 p <sub>1-4</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,004 p <sub>2-4</sub> = 1 p <sub>3-4</sub> = 0,003
Фибриноген, г/л	6,1 (5,2–6,6)	4,5 (3,5–5,5)	6,4 (5,9–7,1)	4,5 (3,2–5,7)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 1 p <sub>1-4</sub> = 0,004 p <sub>2-3</sub> = 0,002 p <sub>2-4</sub> = 1 p <sub>3-4</sub> = 0,001
МНО	1,13 (1,03–1,24)	1,05 (0,97–1,1)	1,1 (1,04–1,19)	1,08 (1–1,16)	0,002
Д-димер, нг/мл	0,48 (0,36–0,57)	0,53 (0,32–0,92)	0,52 (0,4–0,81)	0,7 (0,39–1,12)	0,108
Кальретикулин, пг/мл	5,03 (2,22–8,6)	3,85 (1,88–4,74)	4,82 (2,82–7,7)	4,18 (2,24–5,87)	0,204
Фосфатидилсерин, пг/мл	64,75 (42,65–89,73)	66,2 (43,4–86,4)	63,15 (41,2–83,1)	62,6 (44,1–97,8)	0,654

Примечания: НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение

**Таблица 3.** Лабораторные показатели в исследуемых группах в конце стационарного лечения, Ме (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Показатель	Пациенты без ожирения n = 171		Пациенты с ожирением n = 142		P
	Группа 1, НМГ n = 113	Группа 2, НФГ n = 58	Группа 3, НМГ n = 76	Группа 4, НФГ n = 66	
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,51 (4,1–4,93)	4,5 (4,2–4,72)	4,52 (4,07–4,84)	4,4 (4–4,8)	p = 0,731
Гемоглобин, г/л	128 (118–137)	133 (123–144)	127 (111–133)	126,5 (119–139)	p = 0,105
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	10,1 (8,4–12,7)	10,8 (9,32–13,7)	10,39 (8,24–12,9)	10,2 (7,91–13)	p = 0,603
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	228 (176–319)	289 (176–338)	206 (172–280)	220,5 (184–293)	p = 0,19
СОЭ, мм/ч	14 (6–19)	8 (1–20)	18 (11–25)	13 (2–26)	p = 0,071
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (4,9–7,3)	9,1 (6,6–14,57)	6,5 (4,8–9,6)	9,5 (7,8–13,7)	p < 0,001
СРБ, мг/л	6,2 (1,4–13,9)	7,85 (4–18,9)	8 (2,5–18)	7,6 (4,5–11)	p = 0,456
Ферритин, мкг/л	372,5 (347,5–445,5)	877,8 (512–988)	367 (265–523)	676 (502,2–923)	p = 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,013 p <sub>1-3</sub> = 1 p <sub>1-4</sub> = 0,065 p <sub>2-3</sub> = 0,01 p <sub>2-4</sub> = 1 p <sub>3-4</sub> = 0,054
АЧТВ, с	31,4 (25,9–36,8)	29,7 (25,7–37,5)	34,9 (30,5–36,8)	29,4 (25–36,9)	p = 0,422
ПВ, с	12 (11–13)	11,65 (10,75–12,7)	12,1 (11,2–12,8)	11,6 (10,9–12,2)	p = 0,36
Фибриноген, г/л	3,31 (2,8–4,7)	2,39 (1,94–3,44)	3,4 (2,6–5,03)	2,5 (1,8–3,43)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 1 p <sub>1-4</sub> = 0,002 p <sub>2-3</sub> = 0,003 p <sub>2-4</sub> = 1 p <sub>3-4</sub> = 0,004
МНО	1 (0,94–1,1)	1,01 (0,93–1,15)	1,02 (0,96–1,08)	0,98 (0,93–1,05)	p = 0,323
Д-димер, нг/мл	0,4 (0,34–0,46)	0,56 (0,24–0,83)	0,42 (0,4–0,54)	0,48 (0,31–0,97)	p = 0,363
Кальретикулин, пг/мл	4,93 (2,65–11)	2,44 (0,94–3,7)	6,4 (3,39–15,24)	3,11 (1,87–4,7)	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 1 p <sub>1-4</sub> = 0,066 p <sub>2-3</sub> < 0,001 p <sub>2-4</sub> = 1 p <sub>3-4</sub> = 0,009
Фосфатидилсерин, пг/мл	74,6 (53,2–112)	61,4 (43,2–117,15)	81,95 (62,2–107,6)	54,4 (43,2–89,2)	p = 0,036 p <sub>1-2</sub> = 1 p <sub>1-3</sub> = 1 p <sub>1-4</sub> = 0,25 p <sub>2-3</sub> = 0,312 p <sub>2-4</sub> = 1 p <sub>3-4</sub> = 0,046

*Примечания:* НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение

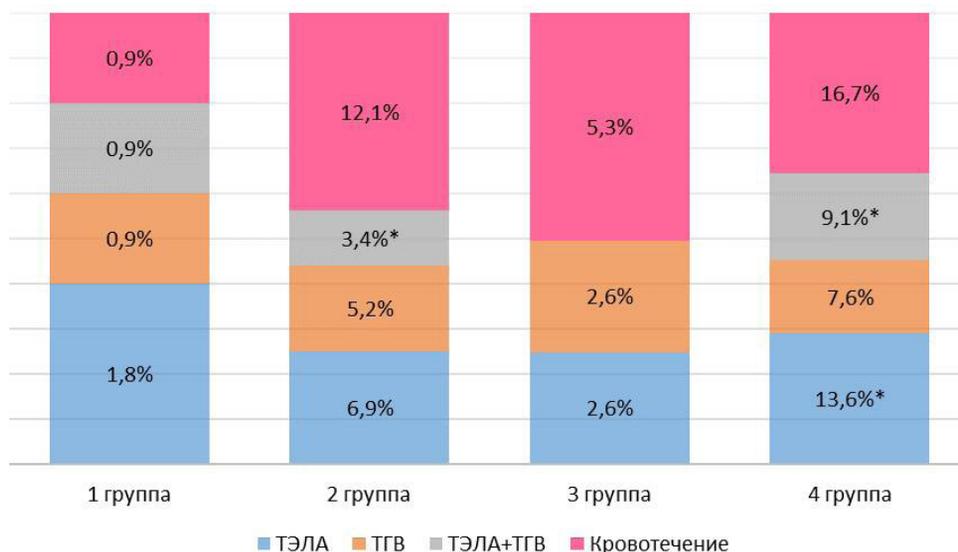
кальретикулина выше у пациентов, принимавших НМГ, как с ожирением, так и без него. При межгрупповом сравнении уровень фосфатидилсерина выше у пациентов, получавших НМГ, только при наличии ожирения.

Анализ частоты тромботических осложнений показал, что у пациентов без ожирения (группы 1 и 2) отмечена сопоставимая частота ВТЭО (рис. 2). Наличие

ожирения, по нашим данным, указывает на то, что ТЭЛА с источником в нижних конечностях развивалась только у пациентов на НФГ в 9,1% случаев при отсутствии случаев данного осложнения у пациентов на НМГ (p = 0,004). При этом у больных 4 группы с ожирением, получавших НФГ, имела место высокая частота изолированной ТЭЛА без источника в нижних конечностях, которая

составила 13,6% случаев, а у пациентов 3 группы с ожирением, получавших НМГ, — 2,6% случаев ( $p = 0,004$ ). При оценке частоты развития больших и значимых

кровотечений отмечено, что высокая частота данного осложнения наблюдалась у пациентов, получавших НФГ, как при наличии ожирения, так и без него ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 2.** Частота венозных тромботических осложнений и кровотечений у обследованных пациентов.  
Примечания: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; \* —  $p < 0,05$ .

Таким образом, проведенное исследование установило различную динамику специфических маркеров апоптоза (кальретикулина и фосфатидилсерина) у пациентов с ожирением и без него на фоне профилактики ВТЭО различными парентеральными антикоагулянтами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

До COVID-19 ожирение, непосредственно представляло пандемию, которая приводила к высокому риску развития сахарного диабета 2 типа и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы [14]. С приходом пандемии COVID-19 ожирение вошло в триаду сопутствующих заболеваний вместе с сахарным диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые встречались у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [15]. Это подтверждается и нашим наблюдением, где наиболее часто у пациентов с ожирением встречались сахарный диабет 2 типа, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, хронические заболевания вен и ВТЭО в анамнезе. Данные литературы указывают на то, что ИВЛ для лечения больных с тяжелой степенью COVID-19 применялась в 7 раз чаще у людей с ожирением, чем у пациентов без ожирения [16]. В нашем исследовании наиболее часто ИВЛ

применялась у пациентов с ожирением, а в данной популяции при межгрупповом сравнении высокая частота использования принудительной вентиляции легких наблюдалась у пациентов, принимавших НФГ ( $p_{3-4} = 0,011$ ). Таким образом, наличие ожирения является особым неблагоприятным прогностическим фактором у больных с COVID-19, что обусловлено выраженной дыхательной недостаточностью вследствие гиповентиляции, с одной стороны, и системным воспалением вследствие вирусного воздействия, с другой.

Особенностью COVID-19 является развитие ВТЭО, которое возникает на фоне системного воспалительного процесса, приводящего к высвобождению большого количества цитокинов, хемокинов, ингибиторов и активаторов апоптоза [17]. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов, синтезируемых адипоцитами, что приводит к поддержанию в организме хронического скрытого воспалительного процесса. Ожирение приводит к гипертрофии адипоцитов и нарушению регуляции протромботических адипокинов (лептина и резистина) и является независимым фактором риска ВТЭО. Е. К. Broni, et al. установили, что высокие уровни резистина в плазме ассоциировались с большим риском развития ВТЭО в популяции людей [18]. Р. F. Bodary, et al. в экспериментальном исследовании на животных установили, что мыши

с дефицитом лептина защищены от артериального тромбоза [19]. Протромботический эффект лептина опосредован активацией рецепторов лептина в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, что способствует синтезу тромбоспандина и активации рецептора фибриногена *alphaIIb beta3*, что приводит к усиленной агрегации тромбоцитов [20]. Так или иначе воспалительный процесс при COVID-19, усиленный наличием ожирения, приводит к усилению регуляции прокоагулянтных факторов, усиленной активации тромбоцитов и апоптозу клеток крови [21].

Исследование лабораторных показателей апоптоза тромбоцитов и показателей воспаления у пациентов с ожирением при COVID-19 является актуальным направлением и может охарактеризовать известные ранее парентеральные антикоагулянты в новых условиях применения. При активации тромбоцитов, происходит повышение уровня фосфатидилсерина, обладающего мощным прокоагулянтным потенциалом. Исследования показали, что воздействие фосфатидилсерина может быть потенциальным участником воспаления и нарушений коагуляции у пациентов с COVID-19 [22]. Фосфатидилсерин может экспонироваться на поверхности тромбоцитов в процессе свертывания, содействуя взрывной выработке тромбина, способствующего гиперкоагуляции [23]. Кальретикулин признан белком с антикоагулянтной активностью, который обладает другими функциями. Он участвует в регуляции процессов клеточной пролиферации, фагоцитоза, апоптоза, а также адаптивных и врожденных иммунных реакций. Именно благодаря этим функциям повышенная экспрессия кальретикулина наблюдается в тканях, подвергающихся сильному клеточному стрессу точно так же, как в подкожной жировой ткани и печени пациентов с ожирением, в которой кальретикулин обнаруживается в высоких концентрациях [24]. В нашем исследовании в начале терапии по специфическим маркерам апоптоза (фосфатидилсерину и кальретикулину) наличие или отсутствие ожирения не показало достоверной статистической разницы в группах исследования. Однако, по данным исследования V. Antoniotti, et al., уровень кальретикулина у детей оказался несколько выше у детей с ожирением, чем без него [25]. Концентрация в плазме крови воспалительных показателей в начале терапии закономерно имеет высокие значения у всех пациентов нашего исследования, и, в частности, у пациентов с ожирением.

В конце терапии наблюдается снижение концентрации ферритина у пациентов, получавших НМГ, как с ожирением, так и без него. Уровень кальретикулина выше у больных 1 и 3 групп, принимавших НМГ, как с ожирением, так и без него, а уровень фосфатидилсерина выше у пациентов, получавших НМГ, только при наличии ожирения (3 группа). Таким образом, к концу терапии НМГ у пациентов с ожирением

наблюдается высокий уровень маркеров апоптоза тромбоцитов в сравнении с пациентами, принимавшими НФГ.

При анализе тромботических осложнений у пациентов с ожирением, принимавших НМГ, наблюдается низкая частота развития изолированной легочной тромбоэмболии и ТЭЛА с источником в нижних конечностях, в отличие от пациентов, принимавших НФГ. Учитывая указанные свойства фосфатидилсерина, мы можем утверждать, что низкая частота развития ВТЭО при его высокой концентрации у пациентов нашего исследования, получавших НМГ, является диссонансом. Однако следует отметить, что НМГ обладает свойствами защиты эндотелиальных клеток и связывания воспалительных цитокинов, при этом более длительный период полураспада по сравнению с НФГ обеспечивает низкий потенциал индуцирования кровотечений [26]. По нашим данным, у больных с ожирением, принимавших НМГ, имела место низкая частота развития кровотечений в сравнении с приемом НФГ (5,3% случаев против 16,7% случаев соответственно,  $p_{3-4} = 0,056$ ). Причину высокой частоты кровотечений у пациентов, получавших НФГ, можно объяснить тем, что недостаток фосфатидилсерина на поверхности активированных тромбоцитов неизбежно приведет к снижению выработки тромбина, что сделает невозможным завершение процесса гемостаза и вызовет гипокоагуляцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, концентрация в крови специфических маркеров апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением существенно выше у пациентов, получавших низкомолекулярный гепарин, по сравнению с больными, получавшими нефракционированный гепарин. При этом у пациентов первой группы имеет место низкая частота развития венозных тромбоэмболических осложнений и кровотечений в сравнении с группой пациентов, принимавших нефракционированный гепарин. В свете недавнего прогресса в понимании основных механизмов и регуляторных факторов, ответственных за тромбоз, связанный с ожирением, есть надежда, что могут появиться новые молекулярные мишени для антитромботической терапии. Главную роль в повышении риска тромбообразования, вызванного ожирением, играет хроническое воспаление, в связи с этим потенциал воздействия низкомолекулярного гепарина на провоспалительные пути является актуальным направлением.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** *Агапов А. Б.* — проведение основных этапов работы, написание текста; *Калинин Р. Е.* — концепция исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; *Мжаванадзе Н. Д.* — сбор материала, редактирование; *Поваров В. О.* — статистический анализ и интерпретация данных; *Никифоров А. А.* — проведение биохимических анализов; *Максаев Д. А.* — сбор материала; *Чобанян А. А.* — сбор материала; *Сучков И. А.* — концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Contribution of the authors:** *A. B. Agapov* — carrying out the main stages of work, writing the text; *R. E. Kalinin* — concept of study, verification of critical intellectual content; *N. D. Mzhavanadze* — collection of material, editing; *V. O. Povarov* — statistical analysis and interpretation of data; *A. A. Nikiforov* — carrying out biochemical analyses; *D. A. Maksayev* — collection of material; *A. A. Chobanyan* — collection of material; *I. A. Suchkov* — concept and design of study, verification of critical intellectual content. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в рутинной клинической практике // *Флебология*. 2017. № 1. С. 21–27. doi: [10.17116/flebo201711121-27](https://doi.org/10.17116/flebo201711121-27)
2. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Vol. 41, No. 1. P. 3–14. doi: [10.1007/s11239-015-1311-6](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6)
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., и др. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2023. Т. 31, № 2. С. 243–254. doi: [10.17816/PAVLOVJ110956](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956)
4. Mazzolai L., Ageno W., Alatri A., et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2022. Vol. 29, No. 8. P. 1248–1263. doi: [10.1093/eurjpc/zwab088](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088)
5. Бородина И.А., Селезнева И.А., Борисова О.В., и др. Группы крови и секреторное состояние при COVID-19 // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021. Т. 9, № 4. С. 589–596. doi: [10.23888/HMJ202194589-596](https://doi.org/10.23888/HMJ202194589-596)
6. Поваров В.О., Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., и др. Факторы риска тромбоза глубоких вен верхних конечностей после имплантации электрокардиостимулятора // *Флебология*. 2023. Т. 17, № 4. С. 312–319. doi: [10.17116/flebo202317041312](https://doi.org/10.17116/flebo202317041312)
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10234. P. 1417–1418. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
8. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., и др. Клинические проявления COVID-19 у сотрудников медицинских организаций в ранний и поздний восстановительный периоды и вопросы их реабилитации // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023. Т. 11, № 1. С. 15–30. doi: [10.23888/HMJ202311115-30](https://doi.org/10.23888/HMJ202311115-30)
9. Zimmerman K.A., Xing D., Pallero M.A., et al. Calreticulin regulates neointima formation and collagen deposition following carotid artery ligation // *J. Vasc. Res.* 2015. Vol. 52, No. 5. P. 306–320. doi: [10.1159/000443884](https://doi.org/10.1159/000443884)
10. Fischer C.R., Mikami M., Minematsu H., et al. Calreticulin inhibits inflammation-induced osteoclastogenesis and bone resorption // *J. Orthop. Res.* 2017. Vol. 35, No. 12. P. 2658–2666. doi: [10.1002/jor.23587](https://doi.org/10.1002/jor.23587)
11. Wang L., Bi Y., Yu M., et al. Phosphatidylserine-exposing blood cells and microparticles induce procoagulant activity in non-valvular atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 258. P. 138–143. doi: [10.1016/j.ijcard.2018.01.116](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.116)
12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022) [Интернет]. Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207). Ссылка активна на 06.05.2024.
13. Schulman S., Kearon C.; Subcommittee on Control of Anti-coagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3, No. 4. P. 692–694. doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x)
14. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 94. P. 91–95. doi: [10.1016/j.ijid.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017)
15. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 18. P. 1708–1720. doi: [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032)
16. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation // *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Vol. 28, No. 7. P. 1195–1199. doi: [10.1002/oby.22831](https://doi.org/10.1002/oby.22831)
17. Kakkos S., Gohel M., Baekgaard N., et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis // *Eur. J. Vasc. Endovasc.* 2021. Vol. 61, No. 1. P. 9–82. doi: [10.1016/j.ejvs.2020.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023)
18. Broni E.K., Ogunmoroti O., Quispe R., et al. Adipokines and incident venous thromboembolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Thromb. Haemost.* 2023. Vol. 21, No. 2. P. 303–310. doi: [10.1016/j.jtha.2022.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.11.012)
19. Bodary P.F., Westrick R.J., Wickenheiser K.J., et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice // *JAMA*. 2002. Vol. 287, No. 13. P. 1706–1709. doi: [10.1001/jama.287.13.1706](https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1706)

20. Payne G.A., Borbouse L., Kumar S., et al. Epicardial Perivascular Adipose-Derived Leptin Exacerbates Coronary Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome via a Protein Kinase C- $\beta$  Pathway // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, No. 9. P. 1711–1717. doi: [10.1161/ATVBAHA.110.210070](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.210070)
21. Gregson J., Kaptoge S., Bolton T., et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism // *JAMA Cardiol.* 2019. Vol. 4, No. 2. P. 163–173. doi: [10.1001/jamacardio.2018.4537](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4537)
22. Meng H., Kou J., Ma R., et al. Prognostic implications and procoagulant activity of phosphatidylserine exposure of blood cells and microparticles in patients with atrial fibrillation treated with pulmonary vein isolation // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16, No. 6. P. 8579–8588. doi: [10.3892/mmr.2017.7763](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7763)
23. Althaus K., Marini I., Zlamal J., et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection // *Blood.* 2021. Vol. 137, No. 8. P. 1061–1071. doi: [10.1182/blood.2020008762](https://doi.org/10.1182/blood.2020008762)
24. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S., et al. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 19. P. 155–170. doi: [10.1038/s41579-020-00468-6](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6)
25. Antoniotti V., Bellone S., Gonçalves Correia F.P., et al. Calreticulin and PDIA3, two markers of endoplasmic reticulum stress, are associated with metabolic alterations and insulin resistance in pediatric obesity: A pilot study // *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2022. Vol. 13. P. 1003919. doi: [10.3389/fendo.2022.1003919](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1003919)
26. Wang J., Yu C., Zhuang J., et al. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation // *Biomark. Res.* 2022. Vol. 10, No. 1. P. 4. doi: [10.1186/s40364-021-00346-0](https://doi.org/10.1186/s40364-021-00346-0)

## REFERENCES

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB. The Effectiveness of the Various Options of Anticoagulant Therapy for the Treatment of the Patients with Thrombosis of the Deep Veins of the Lower Extremities in the Routine Clinical Practice]. *Flebologiya.* 2017;(1):21–7. (In Russ). doi: [10.17116/flebo201711121-27](https://doi.org/10.17116/flebo201711121-27)
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3–14. doi: [10.1007/s11239-015-1311-6](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6)
3. Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB, et al. Analysis of Risk Factors of Venous Thromboembolic Complications and of Different Variants of Anticoagulant Therapy in Patients with New Coronavirus Infection. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2023;31(2):243–54. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ110956](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956)
4. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1248–63. doi: [10.1093/eurjpc/zwab088](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088)
5. Borodina IA, Selezneva IA, Borisova OV, et al. Blood groups and secretory state in COVID-19. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium).* 2021;9(4):589–96. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ202194589-596](https://doi.org/10.23888/HMJ202194589-596)
6. Povarov VO, Kalinin RE, Mzhavanadze ND, et al. Risk Factors of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis After Pacemaker Implantation. *Flebologiya.* 2023;17(4):312–9. (In Russ). doi: [10.17116/flebo202317041312](https://doi.org/10.17116/flebo202317041312)
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
8. Platonova TA, Golubkova AA, Sklyar MS, et al. Clinical Manifestations of COVID-19 in Employees of Medical Organizations in the Early and Late Recovery Periods and Issues of Their Rehabilitation. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium).* 2023;11(1):15–30. doi: [10.23888/HMJ202311115-30](https://doi.org/10.23888/HMJ202311115-30)
9. Zimmerman KA, Xing D, Pallero MA, et al. Calreticulin regulates neointima formation and collagen deposition following carotid artery ligation. *J Vasc Res.* 2015;52(5):306–20. doi: [10.1159/000443884](https://doi.org/10.1159/000443884)
10. Fischer CR, Mikami M, Minematsu H, et al. Calreticulin inhibits inflammation-induced osteoclastogenesis and bone resorption. *J Orthop Res.* 2017;35(12):2658–66. doi: [10.1002/jor.23587](https://doi.org/10.1002/jor.23587)
11. Wang L, Bi Y, Yu M, et al. Phosphatidylserine-exposing blood cells and microparticles induce procoagulant activity in non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018;258:138–43. doi: [10.1016/j.ijcard.2018.01.116](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.116)
12. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Version 17 (14/12/2022) [Internet]. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207). Accessed: 2024 May 06. (In Russ).
13. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–4. doi: [10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x)
14. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5. doi: [10.1016/j.ijid.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017)
15. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032)
16. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195–9. doi: [10.1002/oby.22831](https://doi.org/10.1002/oby.22831)
17. Kakkos S, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc.* 2021;61(1):9–82. doi: [10.1016/j.ejvs.2020.09.023](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023)
18. Broni EK, Ogunmoroti O, Quispe R, et al. Adipokines and incident venous thromboembolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2023;21(2):303–10. doi: [10.1016/j.jth.2022.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jth.2022.11.012)
19. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA.* 2002; 287(13):1706–9. doi: [10.1001/jama.287.13.1706](https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1706)
20. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, et al. Epicardial Perivascular Adipose-Derived Leptin Exacerbates Coronary Endothelial Dysfunction in Metabolic

Syndrome via a Protein Kinase C- $\beta$  Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1711–7. doi: [10.1161/ATVBAHA.110.210070](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.210070)

21. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019;4(2):163–73. doi: [10.1001/jamacardio.2018.4537](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4537)

22. Meng H, Kou J, Ma R, et al. Prognostic implications and procoagulant activity of phosphatidylserine exposure of blood cells and microparticles in patients with atrial fibrillation treated with pulmonary vein isolation. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8579–88. doi: [10.3892/mmr.2017.7763](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7763)

23. Althaus K, Marini I, Zlamal J, et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood.* 2021;137(8):1061–71. doi: [10.1182/blood.2020008762](https://doi.org/10.1182/blood.2020008762)

24. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:155–70. doi: [10.1038/s41579-020-00468-6](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6)

25. Antoniotti V, Bellone S, Gonçalves Correia FP, et al. Calreticulin and PDIA3, two markers of endoplasmic reticulum stress, are associated with metabolic alterations and insulin resistance in pediatric obesity: A pilot study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1003919. doi: [10.3389/fendo.2022.1003919](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1003919)

26. Wang J, Yu C, Zhuang J, et al. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation. *Biomark Res.* 2022;10(1):4. doi: [10.1186/s40364-021-00346-0](https://doi.org/10.1186/s40364-021-00346-0)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Агапов Андрей Борисович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-1649>;  
eLibrary SPIN: 2344-5966; e-mail: [agapchik2008@yandex.ru](mailto:agapchik2008@yandex.ru)

**Калинин Роман Евгеньевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;  
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: [kalinin-re@yandex.ru](mailto:kalinin-re@yandex.ru)

**Мжаванадзе Нина Джансуговна**, д.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;  
eLibrary SPIN: 7757-8854; e-mail: [nina\\_mzhavanadze@mail.ru](mailto:nina_mzhavanadze@mail.ru)

**Поваров Владислав Олегович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;  
eLibrary SPIN: 2873-1391; e-mail: [ecko65@mail.ru](mailto:ecko65@mail.ru)

**Никифоров Александр Алексеевич**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>;  
eLibrary SPIN: 8366-5282; e-mail: [alnik003@yandex.ru](mailto:alnik003@yandex.ru)

**Максаев Денис Алексеевич**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>;  
eLibrary SPIN: 9962-2923; e-mail: [denma1804@yandex.ru](mailto:denma1804@yandex.ru)

**Чобанян Артем Александрович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5976>;  
eLibrary SPIN: 4639-9650; e-mail: [artaleksandrovich@gmail.com](mailto:artaleksandrovich@gmail.com)

**Сучнов Игорь Александрович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;  
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: [suchkov\\_med@mail.ru](mailto:suchkov_med@mail.ru)

## AUTHORS' INFO

**\*Andrey B. Agapov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-1649>;  
eLibrary SPIN: 2344-5966; e-mail: [agapchik2008@yandex.ru](mailto:agapchik2008@yandex.ru)

**Roman E. Kalinin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;  
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: [kalinin-re@yandex.ru](mailto:kalinin-re@yandex.ru)

**Nina D. Mzhavanadze**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;  
eLibrary SPIN: 7757-8854; e-mail: [nina\\_mzhavanadze@mail.ru](mailto:nina_mzhavanadze@mail.ru)

**Vladislav O. Povarov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;  
eLibrary SPIN: 2873-1391; e-mail: [ecko65@mail.ru](mailto:ecko65@mail.ru)

**Aleksandr A. Nikiforov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>;  
eLibrary SPIN: 8366-5282; e-mail: [alnik003@yandex.ru](mailto:alnik003@yandex.ru)

**Denis A. Maksayev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>;  
eLibrary SPIN: 9962-2923; e-mail: [denma1804@yandex.ru](mailto:denma1804@yandex.ru)

**Artyom A. Chobanyan**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5976>;  
eLibrary SPIN: 4639-9650; e-mail: [artaleksandrovich@gmail.com](mailto:artaleksandrovich@gmail.com)

**Igor' A. Suchkov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;  
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: [suchkov\\_med@mail.ru](mailto:suchkov_med@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author