

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-2-219-228>

COVID-19 У БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ В РОССИИ

Яковлева Е. В.^{*}, Выборных Д. Э., Гемдзян Э. Г., Зозуля Н. И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Сведения о течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных наследственными коагулопатиями ограничены. Основными вопросами являются: как наследственные коагулопатии влияют на течение COVID-19, и, наоборот, как COVID-19 влияет на течение наследственных коагулопатий.

Цель — анализ течения COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России.

Методы. За период с 25.06.2022 по 31.07.2022 проведено поперечное опросное исследование, в которое были включены 187 больных наследственными коагулопатиями из разных городов и областей России. Использовали анкету на основе программного обеспечения для администрирования опросов (Google forms), включающую 27 вопросов.

Результаты. Перенесли COVID-19 115 (62 %) из 187 опрошенных больных наследственными коагулопатиями. Дважды COVID-19 перенесли 22 (19 %) больных. Госпитализация потребовалась 14 (12 %) больным: 10 — с тяжелой гемофилией А, 1 — с гемофилией В среднетяжелой формы, 2 — с болезнью Виллебранда и 1 — с гипопроконтинемией. Средний возраст госпитализированных больных составил 42 года. Во время COVID-19 геморрагический синдром в виде гемартрозов, экхимозов, гематом, носовых кровотечений, меноррагий, геморроидальных кровотечений, кровоизлияний в глазное яблоко отмечался у 9 (8 %) больных. Случаев тромбоза среди 115 переболевших COVID-19 не было. Среди больных наследственными коагулопатиями, переболевших COVID-19, по сравнению с больными, не болевшими COVID-19, болезнь Виллебранда встречалась статистически значимо чаще ($p = 0,04$). Изменения в течении основного заболевания после перенесенной COVID-19 констатировали 21 (18 %) из 115 больных: усиление болей в суставах отметили 11 (10 %) переболевших, 9 (8 %) жаловались на появление болей в суставах, которые ранее не беспокоили; изменения характера геморрагического синдрома описали 10 % больных.

Заключение. Вероятность госпитализации больных наследственными коагулопатиями при COVID-19 старше 40 лет значимо выше. Болезнь Виллебранда может рассматриваться как потенциальный фактор риска COVID-19. Учитывая отсутствие случаев тромбозов в опрошенной группе, возможно, наличие гипокоагуляции у больных наследственными коагулопатиями является защитным механизмом, препятствующим возникновению тромботических осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: наследственные коагулопатии, гемофилия, болезнь Виллебранда, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тромбоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Выборных Д.Э., Гемдзян Э. Г., Зозуля Н.И. COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(2): 219–228. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-219-228>

COVID-19 IN PATIENTS WITH CONGENITAL BLEEDING DISORDERS IN RUSSIA

Yakovleva E. V., Vybornykh D. E., Gemdzian E. G., Zozulya N. I.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Internationally published data about the course of COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders (CBDs) are limited. There are questions about how COVID-19 affects the course of CBDs and, conversely, how CBDs affect the course of coronavirus infection.

Aim — to analyze the course of COVID-19 in patients with CBDs in Russia.

Materials and methods. A cross-sectional survey was conducted at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow) for the period from June 25 to July 31, 2022. A cluster of 187 patients from different regions and cities of Russia were interviewed with a questionnaire based on survey administration software (Google forms) containing 27 questions.

Results. COVID-19 affected 115 (62 %) of 187 surveyed patients and 22 (19 %) patients suffered from coronavirus infection twice. Hospitalization was required for 14 (12 %) patients with an average age of 42 years (10 patients with severe hemophilia A, 1 patient with moderate hemophilia B, 2 patients with von Willebrand disease and 1 patient with hypoproconvertinemia). During COVID-19 bleeding was observed in 9 (8 %) patients and was represented by hemarthrosis, ecchymosis, hematomas, nosebleeds, menorrhagia, hemorrhoidal bleeding, hemorrhage in the eyeball. There were no cases of thrombosis among 115 COVID-19 patients. Among patients with CBDs who had COVID-19, compared with patients who had not COVID-19, von Willebrand disease was statistically significantly more common ($p = 0.04$). Changes in the course of CBD after COVID-19 were noted by 21 (18 %) of 115 patients: 11 (10 %) of those who were ill noted increased joint pain, 9 (8 %) complained of joint pain that had not been previously experienced; 10 % of patients described changes of hemorrhagic syndrome.

Conclusion. The probability of hospitalization of patients with CBDs and COVID-19 older than 40 is statistically significantly higher. Von Willebrand disease can be considered as a potential risk factor for COVID-19. Given the absence of cases of thrombosis in the interviewed group of patients, the results of the study suggest that the presence of hypocoagulation in patients with CBDs may be a protective pathophysiological mechanism that prevents the development of COVID-19-associated thrombotic complications.

Keywords: congenital bleeding disorders, hemophilia, von Willebrand disease, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, thrombosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Yakovleva E.V., Vybornykh D.E., Gemdzian E.G., Zozulya N.I. COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders in Russia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 219–228. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-219-228>

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется активацией системы гемостаза. Нарушения гемостаза при COVID-19 играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания [1–3]. COVID-19 ассоциируется с высоким риском венозных и/или артериальных тромбозов. Около трети случа-

ев смертей при COVID-19 вызваны тромбоэмболией легочной артерии [4–8]. В связи с этим больные наследственными коагулопатиями составляют особую группу, требующую дифференциальной диагностики клинических проявлений и оценки системы гемостаза в контексте наследственной коагулопатии и про-

димой терапии, а также определения тактики ведения наследственной коагулопатии и инфекционного заболевания [9–12]. Основными вопросами, которые ставят исследователи [13–17], являются: как наследственные коагулопатии влияют на течение COVID-19, и, наоборот, как COVID-19 влияет на течение наследственных коагулопатий?

Цель исследования — анализ течения COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями в России.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 25.06.2022 по 31.07.2022 проведено поперечное опросное исследование. Опрошены 187 больных наследственными коагулопатиями из разных городов и областей России с использованием анкеты на основе программного обеспечения для администрирования опросов (Google forms), включающей 27 вопросов. Вопросы касались основного заболевания и его лечения, симптомов COVID-19, изменения режима гемостатической терапии на фоне COVID-19, геморрагических проявлений и тромботических осложнений на фоне COVID-19, применения антикоагулянтной терапии, изменений течения основного заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции.

Статистический анализ. Полнота заполнения опросников составила 95 %. Статистический анализ включал проверку соответствия непрерывной переменной нормальному закону, множественную регрессию (критерий Вальда), параметрическую оценку различия групп (непарный критерий Стьюдента) и частотный анализ (точный критерий Фишера). Объем исследуемой выборки ($n = 187$) определялся возможностями охвата респондентов за период исследования. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовали статистический пакет SPSS 20.0.

Результаты

Средний возраст больных составил 37 лет (3–71 год). В опросе участвовали 146 больных гемофилией А, 16 больных гемофилией В, 24 больных болезнью Виллебранда, 1 больная гипопроконвертинемией (табл. 1).

У 130 (70 %) из 187 опрошенных больных проводили профилактическую гемостатическую терапию концентратами факторов свертывания крови, 21 (11 %) больной получал профилактическую терапию эмицизумабом, 32 (17 %) больных — терапию концентратами факторов свертывания крови «по требованию», 3 (2 %) больных с ингибиторной формой гемофилии А — терапию антиингибиторным коагулянтным комплексом (АИКК), 1 больная гипопроконвертинемией — терапию эптаког-альфа активированным.

Перенесли COVID-19 115 (62 %) из 187 больных (табл. 1). На начало заболевания 82 (71 %) больных получали профилактическую терапию концентратами факторов свертывания крови, 11 (10 %) — профилактическую терапию эмицизумабом, 20 (17 %) — терапию концентратами факторов свертывания крови «по требованию», 1 (1 %) — терапию АИКК, 1 (1 %) — терапию эптаког-альфа активированным.

Зарегистрировано 39 случаев заболевания COVID-19 в 2020 г., 56 случаев — в 2021 г., 42 случая — в 2022 г. (за период 7 мес. на момент окончания проведения опроса). Дважды COVID-19 перенесли 22 (19 %) из 115 больных. Подавляющее большинство больных (88 %) перенесли COVID-19 в домашних условиях. Госпитализация потребовалась 14 (12 %) больным (10 больным тяжелой гемофилией А, 1 больному гемофилией В среднетяжелой формы, 2 больным с болезнью Виллебранда и 1 беременной женщине с гипопроконвертинемией). Наиболее распространенные клинические проявления COVID-19 у больных наслед-

Таблица 1. Спектр наследственных коагулопатий у опрошенных больных
Table 1. The spectrum of congenital bleeding disorders in the interviewed patients

Диагноз / <i>Diagnosis</i>	Опрошенные больные <i>Interviewed patients</i> ($n = 187$)	Переболевшие COVID-19 <i>COVID-19 patients</i> ($n = 115$)	Неболевшие COVID-19 <i>Patients who have not had COVID-19</i> ($n = 72$)
Гемофилия А / <i>Hemophilia A</i>			
Тяжелая / <i>Severe</i>	117 (63 %)	70 (60 %)	47 (40 %)
Среднетяжелая / <i>Moderate</i>	16 (9 %)	11 (69 %)	5 (31 %)
Легкая / <i>Mild</i>	10 (5 %)	4 (40 %)	6 (60 %)
Ингибиторная / <i>With inhibitors</i>	3 (2 %)	1 (33 %)	2 (67 %)
Гемофилия В / <i>Hemophilia B</i>			
Тяжелая / <i>Severe</i>	10 (5 %)	70 (60 %)	47 (40 %)
Среднетяжелая / <i>Moderate</i>	5 (3 %)	11 (69 %)	5 (31 %)
Легкая / <i>Mild</i>	1 (0,5 %)	4 (40 %)	6 (60 %)
Болезнь Виллебранда <i>von Willebrand disease</i>	24 (12 %)	19 (79 %)	5 (21 %)
Гипопроконвертинемия <i>Hypoproconvertinemia</i>	1 (0,5 %)	1 (100 %)	

ственными коагулопатиями не отличались от таковых в общей популяции (табл. 2). Гастроинтестинальные симптомы отмечены в 14 % случаев. Симптомы, которые могли быть общими и для наследственных коагулопатий, и для COVID-19, требовавшие дифференциальной диагностики (артралгии, оссалгии, миалгии), встречались у 7 из 115 больных.

Одной из задач исследования была оценка геморрагических и тромботических событий у больных наследственными коагулопатиями, заболевшими COVID-19. Во время COVID-19 кровотечения отмечались у 9 (8 %) больных. Геморрагический синдром у этих больных был представлен гемартрозами, экхимозами, гематомами, носовыми кровотечениями, меноррагиями, в 1 случае — геморроидальным кровотечением, также в 1 случае — кровоизлиянием в глазное яблоко. Случаев тромбоза среди 115 переболевших COVID-19 не было. Режим привычной гемостатической терапии менялся у 18 (16 %) больных. На момент начала инфекционного заболевания 15 из этих больных получали профилактическую терапию, 3 — терапию «по требованию». Среди больных, получавших профилактическую терапию, на период заболевания уменьшили профилактиче-

Таблица 2. Симптомы COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями
Table 2. Symptoms of COVID-19 in patients with congenital bleeding disorders

Симптом Symptom	Количество больных Number of patients n (%)
Общее недомогание, слабость <i>Malaise, weakness</i>	95 (83 %)
Аносмия / <i>Anosmia</i>	74 (64 %)
Температура тела до 38 °C <i>Temperature up to 38 °C</i>	34 (30 %)
Температура тела до 39 °C <i>Temperature up to 39 °C</i>	41 (36 %)
Температура тела до 40 °C <i>Temperature up to 40 °C</i>	8 (7 %)
Головная боль / <i>Headache</i>	53 (45 %)
Кашель / <i>Cough</i>	46 (40 %)
Боль в горле / <i>Sore throat</i>	35 (30 %)
Одышка / <i>Shortness of breath</i>	29 (25 %)
Нарушения стула / <i>Stool disorders</i>	13 (11 %)
Миалгия / <i>Myalgia</i>	4 (4 %)
Рвота / <i>Vomiting</i>	2 (2 %)
Тревога, нарушения сна <i>Anxiety, sleep disorders</i>	2 (2 %)
Оссалгии / <i>Ossalgia</i>	2 (2 %)
Боли в суставах / <i>Joint pain</i>	1 (1 %)
Гипергевзия / <i>Hypergeusia</i>	1 (1 %)
Ринорея / <i>Rhinorrhea</i>	1 (1 %)
Бессимптомное течение <i>Asymptomatic</i>	2 (2 %)

ские дозы 6 больных, не вводили препараты 8 больных, 1 больной перешел на режим «по требованию». В связи с COVID-19 исследование свертывающей системы проводили у 15 (13 %) из 115 переболевших больных. Антикоагулянтную терапию получали 8 (7 %) больных.

На вопрос «Изменилось ли течение основного заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции?» положительный ответ дали 21 (18 %) из 115 больных. Усиление болей в суставах после COVID-19 отметили 11 (10 %) переболевших, 9 (8 %) жаловались на появление болей в суставах, которые ранее не беспокоили. Изменения геморрагических проявлений после перенесенной COVID-19 характеризовали следующим образом: у 7 (6 %) больных увеличилась частота кровотечений, у 4 (4 %) частота кровотечений уменьшилась. Другими редкими симптомами, на которые больные жаловались после перенесенной COVID-19, были головные боли, тревожное состояние, бессонница. Заявили, что нуждаются в консультации врача в связи с указанными изменениями 8 (7 %) переболевших больных (рис. 1). Анализ группы переболевших COVID-19 больных наследственными коагулопатиями позволил выделить отдельные подгруппы для рассмотрения и изучения.

Характеристика больных, которым потребовалась госпитализация при заболевании COVID-19. В данную подгруппу включены 14 больных. Средний возраст больных составил 42 года, тогда как средний возраст больных наследственными коагулопатиями, которые перенесли COVID-19 в амбулаторных условиях ($n = 100$, один больной не указал данные, в каких условиях перенес COVID-19), составил 37 лет ($p = 0,033$) (рис. 2). Госпитализированы были 10 больных с тяжелой формой гемофилии А, из которых 8 человек получали профилактическую гемостатическую терапию концентратами фактора свертывания крови VIII, 2 — терапию эмицизумабом, 1 больной со среднетяжелой формой гемофилии В получал профилактическую терапию концентратом фактора IX, 1 больной болезнью Виллебранда получал профилактическую терапию концентратом фактора VIII, содержащим фактор фон Виллебранда, еще 1 больной болезнью Виллебранда — терапию «по требованию», 1 больная гипопроконвертинемией — терапию эптакгог-альфа активированным. Изменение режима гемостатической терапии при COVID-19 последовало у 3 из 14 больных. Эти изменения были связаны с уменьшением доз или отменой гемостатического препарата. Антикоагулянтную терапию назначали 3 больным: в одном случае — эноксапарин натрия, в другом — аписабан, третий больной уточнить антикоагулянтный препарат не смог.

Геморрагический синдром, представленный гематомами и гемартрозами, был отмечен у 2 госпитализированных больных. Эти больные не меняли режим гемостатической терапии, и им не назначались антикоагулянтные препараты. Изменения в течении

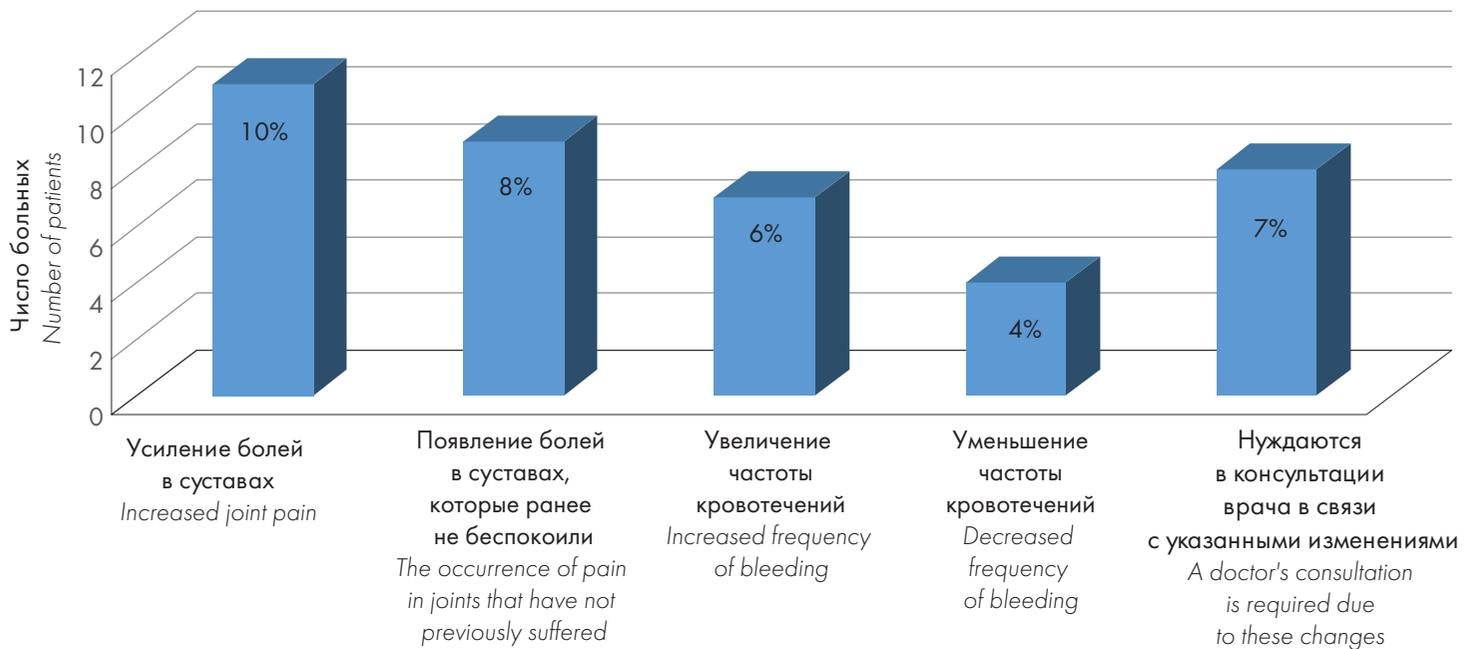


Рисунок 1. Изменения в течении основного заболевания у больных наследственными коагулопатиями после перенесенной новой коронавирусной инфекции. (Примечание: Изменения в течении основного заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции отметили 21 (18 %) из 115 пациентов)

Figure 1. Changes in the course of the underlying disease in patients with congenital bleeding disorders after COVID-19. (Note: Changes in the course of the underlying disease after a coronavirus infection were noted by 21 (18 %) of 115 patients)

основного заболевания после перенесенной COVID-19 отметили 4 из 14 больных. Изменения были связаны у 1 больного с увеличением частоты кровотечений, у 2 больных — с усилением болей в суставах, у 2 больных — с вовлечением новых суставов, которые ранее не беспокоили. Сообщили о необходимости в консультации гематологом 1 из 4 указанных больных.

Характеристика больных, у которых на фоне COVID-19 отмечался геморрагический синдром. В данную подгруппу включены 9 (8 %) из 115 больных. Геморрагические проявления были описаны ранее. Средний возраст больных составил 41 год (18–65 лет). Связи возраста больных наследственными коагулопатиями с геморрагическим синдромом не выявлено. Эту подгруппу составили 6 больных тяжелой формой гемофилии А, получавших профилактическую терапию концентратами фактора VIII или эмицизумабом, и 3 больных болезнью Виллебранда (1 получал профилактическую терапию концентратом фактора VIII в сочетании с фактором фон Виллебранда и 2 — терапию «по требованию»). Госпитализация потребовалась 2 из 9 больных: больному с тяжелой гемофилией А, получавшему профилактическую терапию концентратом фактора VIII, и больному тяжелой гемофилией А, получавшему терапию эмицизумабом. Ни один из 9 больных не менял режим гемостатической терапии, а также никому в этой подгруппе не назначали антикоагулянтную терапию. Дважды COVID-19 переболели 3 больных данной подгруппы.

Характеристика больных, которым была назначена антикоагулянтная терапия во время COVID-19. В данную подгруппу включены 8 (7 %) из 115 больных. Средний

возраст больных составил 35 лет (26–49 лет). Среди них были 3 больных с тяжелой формой гемофилии А и 1 больной со среднетяжелой формой гемофилии А, получавшие профилактическую терапию, 3 больных болезнью Виллебранда (1 получал профилактическую терапию концентратом фактора VIII и фактора фон Виллебранда, 2 — терапию «по требованию»), 1 больная гипопроконвертинемией, получавшая терапию «по требованию» эптаког-альфа активированным. В этой подгруппе госпитализация во время COVID-19 потребовалась 3 больным: одному с тяжелой формой

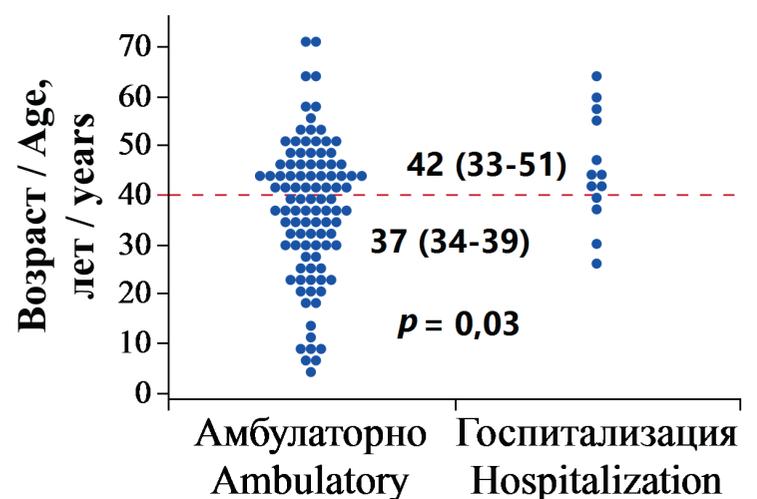


Рисунок 2. Распределение возраста больных наследственными коагулопатиями, переболевших COVID-19, в зависимости от вида оказания медицинской помощи. (Примечание: приведены средние значения возраста (95% ДИ))

Figure 2. Age distribution of patients with congenital bleeding disorders and COVID-19 depending on the type of medical care. (Note: The average values of age (95% CI) are given)

гемофилии А, получавшему профилактическую терапию концентратами фактора VIII, еще одному — с тяжелой формой гемофилии А, получавшему терапию эмицизумабом, и больной гипопроконвертинемией, которая получала эптактог-альфа активированный. Изменения режима гемостатической терапии последовали у 2 больных (с болезнью Виллебранда и гипопроконвертинемией). Геморрагический синдром во время COVID-19 не отмечался ни у одного из 8 больных. Изменения в течении основного заболевания после перенесенной COVID-19 отметили 3 больных: 2 отметили уменьшение частоты геморрагических проявлений, 2 — усиление болей в суставах, 1 — вовлечение ранее интактных суставов. Потребовалась консультация гематолога после перенесенной инфекции COVID-19 одному больному.

Среди переболевших COVID-19 оказался один больной с ингибиторной формой гемофилии. Он перенес COVID-19 в домашних условиях. Отмечал общее недомогание, слабость, подъемы температуры тела до 39 °С, головную боль, одышку, кашель, боль в горле, потерю обоняния и нарушения стула. Эпизодов кровотечения во время инфекционного заболевания не было. Он продолжал получать привычный режим гемостатической терапии. Антикоагулянтную терапию ему не назначали. После перенесенной COVID-19 отметил уменьшение частоты кровотечений.

Обсуждение

Данные литературы о течении COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями ограничены. Первое клиническое наблюдение COVID-19 у больного тяжелой гемофилией А, получавшего терапию препаратами фактора VIII «по требованию», было описано китайскими авторами в г. Ухань в апреле 2020 г. [18]. Ухудшение самочувствия больного началось с появления болей в конечностях, что было расценено как проявление гемофилии, и он самостоятельно ввел себе концентрат фактора VIII, однако без эффекта. На следующий день появились такие симптомы как тошнота, рвота, гипертермия, а в дальнейшем — кашель и одышка. Далее при обследовании диагностирована нижнедолевая пневмония («матовое стекло»). Больному проводили терапию осельтамивиром и цефдинином, частота геморрагических проявлений у больного во время COVID-19 не увеличилась [19, 20]. Тромботических событий у больного не было, выздоровел через 2 недели. Это клиническое наблюдение показало необходимость дифференциальной диагностики клинических симптомов, которые могут быть характерны и для гемофилии, и для COVID-19.

По данным испанских авторов [21], которые в период карантина и самоизоляции провели опрос 345 больных наследственными коагулопатиями, новая коронавирусная инфекция была диагностирована у 42 больных. Авторы выделили две подгруппы:

42 больных, перенесших COVID-19, и 303 не болевших больных и провели сравнительный анализ. В подгруппе больных, перенесших COVID-19, терапию концентратами факторов свертывания крови получали 81 % больных, нефакторную терапию — 19 %; тогда как в подгруппе больных, не болевших COVID-19, — 91 и 8 % соответственно. Больные с ВИЧ-инфекцией встречались с одинаковой частотой (11–12 %) в обеих подгруппах. В данном исследовании впервые описано течение COVID-19 у больных, получавших нефакторную терапию эмицизумабом и препаратом концизумаб, который в настоящее время используется в рамках клинических исследований. Клиническая картина коронавирусной инфекции больного тяжелой гемофилией А и ВИЧ-инфекцией, получавшего терапию эмицизумабом в дозе 6 мг/кг массы тела 1 раз в 4 недели и антиретровирусную терапию, была представлена кашлем и аносмией. Больному была назначена профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, а лечение эмицизумабом продолжено в прежнем режиме. Тромботических осложнений не было. У другого больного, страдавшего ингибиторной формой гемофилии В и получавшего терапию концизумабом, из-за опасения тромбозов концизумаб был отменен. Концентрация D-димера сохранялась повышенной в пределах двух значений верхней референсной границы. Гемостатическую терапию во время коронавирусной инфекции не назначали. Коронавирусная инфекция протекала в легкой форме, через 2 недели больной выздоровел. Геморрагических и тромботических осложнений не было. Среди всех 42 больных, перенесших COVID-19, тяжелое течение заболевания и тромботические события не описаны.

Другое ретроспективно-проспективное многоцентровое когортное исследование с использованием опросников оценивало влияние COVID-19 на итальянскую популяцию больных наследственными коагулопатиями (MECCOVID-19) [17]. Было описано течение COVID-19 у 13 больных: у 6 — с тяжелой формой гемофилией А, у 3 — со среднетяжелой формой гемофилии А, у 2 — с легкой формой гемофилии А, у 1 больной — с дефицитом фактора свертывания крови XI, у 1 больного — с дефицитом фактора свертывания крови XIII. В этой группе 3 больным гемофилией А и сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, артериальная гипертензия, рак простаты, шизофрения) потребовалась госпитализация в связи с развитием острой дыхательной недостаточности; один из них умер. Геморрагический синдром описан в одном случае — тяжелое внутрибрюшное кровотечение у больной с дефицитом фактора свертывания крови XIII [17, 22]. Тромботических осложнений в данной группе больных не было.

А. Dorgalaleh и соавт. [8, 23, 24] из Ирана опубликовали несколько статей, посвященных течению COVID-19 у 70 больных наследственными коагуло-

патиями. Госпитализация потребовалась 10 больным, 4 из которых пребывали в реанимационном отделении. Кровотечения были отмечены у 19 % больных. Тромбоз диагностирован в одном случае у больной с I-м типом болезни Виллебранда. Смертельных исходов не было.

Полученные в настоящем исследовании результаты сопоставимы с таковыми в испанской, итальянской и иранской популяциях больных. Большинство больных перенесли инфекцию в легкой или среднетяжелой форме. Наличие сопутствующей патологии отягощает течение COVID-19 и требует госпитализации, что подтвердили данные итальянских исследователей [17]. Тромбозы — редкое событие у больных наследственной коагулопатией и COVID-19 (1 случай среди всех исследований) [17, 21, 23, 24]. Кровотечения случаются у больных наследственными коагулопатиями на фоне COVID-19 — в российской популяции в 8 % случаев, максимально в 19 % случаев в иранской популяции [8, 23, 24]. Причем, по данным настоящего исследования, геморрагические проявления не обусловлены ни уменьшением частоты введения и доз гемостатических препаратов, ни применением антикоагулянтных препаратов.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают, что наличие наследственной коагулопатии не исключает возможность заболеть COVID-19. Вероятность госпитализации больных наследственными коагулопатиями при COVID-19 старше 40 лет статистически значимо выше (рис. 2). Если сравнивать доли больных различными наследственными коагулопатиями среди переболевших и не переболевших COVID-19, то процент больных болезнью Виллебранда оказался более чем в 2 раза выше в подгруппе переболевших COVID-19 ($p = 0,04$). Поэтому болезнь Виллебранда может рассматриваться как потенциальный фактор риска заболеваемости COVID-19 (табл. 1, рис. 3). По другим характеристикам (возраст, другие наследственные коагулопатии) сравниваемые подгруппы были сопоставимы. Связи частоты заболевания COVID-19 с типом и тяжестью гемофилии не выявлено.

Наиболее распространенные клинические проявления COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями не отличались от таковых в общей популяции [25, 26, 27]. Симптомы, которые могли быть общими и для наследственных коагулопатий, и для COVID-19 (артралгии, оссалгии, миалгии) и требовали дифференциальной диагностики, встречались редко — у 7 из 115 больных.

Учитывая отсутствие случаев тромбозов в данной группе больных, можно рассматривать гипокоагуляцию у больных наследственными коагулопатиями как защитный механизм при развитии ассоциированного COVID-19 гиперкоагуляционного синдрома. Данной гипотезы придерживаются и иранские авторы [8, 23, 24]. Однако, несмотря на гиперкоагуляци-

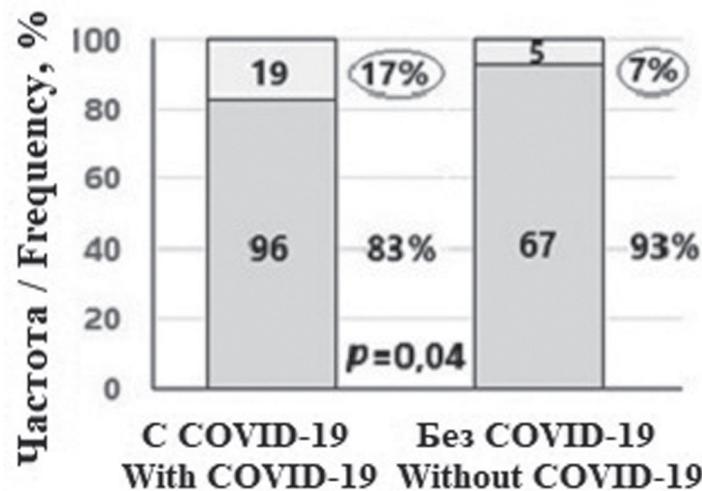


Рисунок 3. Частота болезни Виллебранда в группе больных наследственными коагулопатиями перенесших COVID-19 ($n = 115$) и в группе больных наследственными коагулопатиями не переболевших COVID-19 ($n = 72$). Среди больных наследственными коагулопатиями переболевших COVID-19, по сравнению с больными не переболевшими COVID-19, болезнь Виллебранда встречалась статистически значимо чаще: 17 % против 7 % (скорректированное отношение шансов: 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6)

Figure 3. The frequency of von Willebrand's disease in the group of patients with congenital bleeding disorders who had COVID-19 ($n = 115$) and in the group of patients with congenital bleeding disorders who did not have COVID-19 ($n = 72$). Among patients with congenital bleeding disorders who had COVID-19, compared with patients who did not have COVID-19, von Willebrand's disease was statistically significantly more common: 17 % vs. 7 % (adjusted odds ratio: 1.3; 95% CI 1.0–1.6)

онные изменения гемостаза во время COVID-19, наблюдались и геморрагические проявления. Поэтому режим заместительной гемостатической терапии во время коронавирусной инфекции должен определяться с учетом тяжести клинического фенотипа основного заболевания, коморбидности и лабораторных параметров. Данные опроса свидетельствуют о возможном влиянии COVID-19 на дальнейшее течение основного заболевания, так как у ряда больных частота геморрагических проявлений после перенесенной инфекции COVID-19 изменилась. Такие симптомы, как усиление болей в суставах или вовлечение новых суставов, проявляющееся артралгиями, могут свидетельствовать как о геморрагических, так и аутоиммунных реакциях.

Вопросы изучения течения COVID-19 у больных наследственными коагулопатиями остаются открытыми. Данное исследование позволило получить и обобщить информацию, полученную от больных. Представляет дальнейший интерес анализ клинических и лабораторных данных больных во время болезни, что является недоступным в рамках амбулаторного неинфекционного отделения в силу отсутствия возможностей мониторинга показателей больного, находящегося на карантине в домашних условиях, или отсутствия возможностей совместного ведения больных наследственными коагулопатиями и COVID-19 в условиях специализированных инфекционных центров гематологом и инфекционистом.

Литература

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1511–3. DOI: 10.1111/jth.14818.
3. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; 190: 62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
4. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(3): 143–60. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
5. Moschonas I.C., Tselepis A.D. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: A narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52(1): 111–23. DOI: 10.1007/s11239-020-02374-3.
6. Rodriguez J.J., Munoz O.C., Porres-Aguilar M., Mukherjee D. Thromboembolic complications in severe COVID-19: Current antithrombotic strategies and future perspectives. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2021; 21(1): 23–9. DOI: 10.2174/1871529X21666210315123347.
7. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
8. Dorgalaleh A., Narouei F., Asadi M., et al. Congenital bleeding disorders and COVID-19 – An emphasis on the role of thrombosis as one of the main causes of morbidity and mortality in COVID-19. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022; 22(2): 83–6. DOI: 10.2174/1871529X22666220614090005.
9. Hermans C., Weill A., Pierce G.F. The COVID-19 pandemic: New global challenges for the haemophilia community. *Haemophilia.* 2020; 26(3): 371–2. DOI: 10.1111/hae.14001.
10. Coppola A., Tagliaferri A., Rivolta G.F., et al. Confronting COVID-19: Issues in hemophilia and congenital bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 819–22. DOI: 10.1055/s-0040-1712961.
11. Naderi M., Malek F., Miri Aliabad G., et al. Congenital bleeding disorders amid the COVID-19 pandemic: Open questions and recommendations. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020028. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10203.
12. Coppola A., Riccardi F., Tagliaferri A. Therapeutic choices in persons with haemophilia at the time of COVID-19. *Blood Transfus.* 2020; 18(4): 326–7. DOI: 10.2450/2020.0154-20.
13. Pipe S.W., Kaczmarek R., Srivastava A., et al.; Interim Guidance; Coagulation Products Safety, Supply and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2021; 27(1): 41–8. DOI: 10.1111/hae.14191.
14. Hermans C., Lambert C., Sogorb A., et al. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia.* 2020; 26(5): 768–72. DOI: 10.1111/hae.14045.
15. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Gil L., Surdacka A. Practical recommendations for treatment of dental patients with congenital bleeding disorders during the Covid-19 pandemic: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7245. DOI: 10.3390/ijerph17197245.
16. Rivas-Pollmar M.I., Álvarez-Román M.T., Butta-Coll N.V., et al. Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2202–4. DOI: 10.1111/jth.14954.

References

1. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
2. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1511–3. DOI: 10.1111/jth.14818.
3. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; 190: 62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
4. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(3): 143–60. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.12.004.
5. Moschonas I.C., Tselepis A.D. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: A narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52(1): 111–23. DOI: 10.1007/s11239-020-02374-3.
6. Rodriguez J.J., Munoz O.C., Porres-Aguilar M., Mukherjee D. Thromboembolic complications in severe COVID-19: Current antithrombotic strategies and future perspectives. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2021; 21(1): 23–9. DOI: 10.2174/1871529X21666210315123347.
7. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
8. Dorgalaleh A., Narouei F., Asadi M., et al. Congenital bleeding disorders and COVID-19 – An emphasis on the role of thrombosis as one of the main causes of morbidity and mortality in COVID-19. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022; 22(2): 83–6. DOI: 10.2174/1871529X22666220614090005.
9. Hermans C., Weill A., Pierce G.F. The COVID-19 pandemic: New global challenges for the haemophilia community. *Haemophilia.* 2020; 26(3): 371–2. DOI: 10.1111/hae.14001.
10. Coppola A., Tagliaferri A., Rivolta G.F., et al. Confronting COVID-19: Issues in hemophilia and congenital bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(7): 819–22. DOI: 10.1055/s-0040-1712961.
11. Naderi M., Malek F., Miri Aliabad G., et al. Congenital bleeding disorders amid the COVID-19 pandemic: Open questions and recommendations. *Acta Biomed.* 2020; 91(3): e2020028. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10203.
12. Coppola A., Riccardi F., Tagliaferri A. Therapeutic choices in persons with haemophilia at the time of COVID-19. *Blood Transfus.* 2020; 18(4): 326–7. DOI: 10.2450/2020.0154-20.
13. Pipe S.W., Kaczmarek R., Srivastava A., et al.; Interim Guidance; Coagulation Products Safety, Supply and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2021; 27(1): 41–8. DOI: 10.1111/hae.14191.
14. Hermans C., Lambert C., Sogorb A., et al. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia.* 2020; 26(5): 768–72. DOI: 10.1111/hae.14045.
15. Czajkowska S., Rupa-Matysek J., Gil L., Surdacka A. Practical recommendations for treatment of dental patients with congenital bleeding disorders during the Covid-19 pandemic: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19): 7245. DOI: 10.3390/ijerph17197245.
16. Rivas-Pollmar M.I., Álvarez-Román M.T., Butta-Coll N.V., et al. Thromboprophylaxis in a patient with COVID-19 and severe hemophilia A on emicizumab prophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9): 2202–4. DOI: 10.1111/jth.14954.

17. Coluccia A., Marchesini E., Giuffrida A.C., et al.; AICE MECCOVID-19 Study Group. Addressing the impact of SARS-CoV-2 infection in persons with congenital bleeding disorders: The Italian MECCOVID-19 study. *Haemophilia*. 2021; 27(4): e575–8. DOI: 10.1111/hae.14331.
18. Cui D., Zhang A., Liu A., Hu Q. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia*. 2020; 26(4): e214–6. DOI: 10.1111/hae.14000.
19. Kato S., Ebina K., Ozawa A., Naganuma H., et al. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis without *Clostridium difficile* toxin in children. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 1008–10. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70235-0.
20. Mosholder A.D., Racoosin J.A., Young S., et al. Bleeding events following concurrent use of warfarin and oseltamivir by medicare beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1420–8. DOI: 10.1177/1060028013500940.
21. Álvarez Román M.T., Butta Coll N., García Barcenilla S., et al. Registry of patients with congenital bleeding disorders and COVID-19 in Madrid. *Haemophilia*. 2020; 26(5): 773–8. DOI: 10.1111/hae.14089.
22. Quintavalle G., Coppola A., Ruggieri A., et al. Severe bleeding in a patient with factor XIII deficiency and COVID-19. *Haemophilia*. 2021; 27(1): e140–2. DOI: 10.1111/hae.14088.
23. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.
24. Dorgalaleh A., Dabbagh A., Tabibian S., et al. Patients with congenital bleeding disorders appear to be less severely affected by SARS-CoV-2: Is inherited hypocoagulability overcoming acquired hypercoagulability of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 853–5. DOI: 10.1055/s-0040-1713435.
25. Временные методические рекомендации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. (In Russian).
26. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020; 9(2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32. (In Russian).
27. Al-Najjar D., Al-Najjar H., Al-Rousan N. CoVID-19 symptoms analysis of deceased and recovered cases using Chi-square test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(21): 11428–31. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23636.
17. Coluccia A., Marchesini E., Giuffrida A.C., et al.; AICE MECCOVID-19 Study Group. Addressing the impact of SARS-CoV-2 infection in persons with congenital bleeding disorders: The Italian MECCOVID-19 study. *Haemophilia*. 2021; 27(4): e575–8. DOI: 10.1111/hae.14331.
18. Cui D., Zhang A., Liu A., Hu Q. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia*. 2020; 26(4): e214–6. DOI: 10.1111/hae.14000.
19. Kato S., Ebina K., Ozawa A., Naganuma H., et al. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis without *Clostridium difficile* toxin in children. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 1008–10. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70235-0.
20. Mosholder A.D., Racoosin J.A., Young S., et al. Bleeding events following concurrent use of warfarin and oseltamivir by medicare beneficiaries. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1420–8. DOI: 10.1177/1060028013500940.
21. Álvarez Román M.T., Butta Coll N., García Barcenilla S., et al. Registry of patients with congenital bleeding disorders and COVID-19 in Madrid. *Haemophilia*. 2020; 26(5): 773–8. DOI: 10.1111/hae.14089.
22. Quintavalle G., Coppola A., Ruggieri A., et al. Severe bleeding in a patient with factor XIII deficiency and COVID-19. *Haemophilia*. 2021; 27(1): e140–2. DOI: 10.1111/hae.14088.
23. Dorgalaleh A., Tabibian S., Mohammadamini M., et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021; 43(3): e124–7. DOI: 10.1111/ijlh.13413.
24. Dorgalaleh A., Dabbagh A., Tabibian S., et al. Patients with congenital bleeding disorders appear to be less severely affected by SARS-CoV-2: Is inherited hypocoagulability overcoming acquired hypercoagulability of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 853–5. DOI: 10.1055/s-0040-1713435.
25. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf. (In Russian).
26. Malinnikova E.Yu. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 9(2): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32. (In Russian).
27. Al-Najjar D., Al-Najjar H., Al-Rousan N. CoVID-19 symptoms analysis of deceased and recovered cases using Chi-square test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(21): 11428–31. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23636.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Выборных Дмитрий Эдуардович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Scientific Researcher, Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Dmitry E. Vybornykh, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in Diseases of the Blood System, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Гемдзян Эдуард Георгиевич, научный сотрудник лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.01.2023

Принята в печать: 20.03.2023

Eduard G. Gemdzhian, Scientific Researcher, Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in Diseases of the Blood System, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

*** Corresponding author**

Received 06.01.2023

Accepted 20.03.2023