

УДК 616.151.5:616.988:578.843.1
DOI 10.31684/25418475-2024-1-115

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России (РосНИИГТ)
Россия, 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Кобилянская В. А., Матвиенко О. Ю., Головина О. Г.

Резюме

Ученые рассматривают новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) как системное заболевание, часто осложняющееся тромботическими событиями, затрагивающее не только дыхательную, но и сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, кроветворную и иммунную системы. Развитие состояния гиперкоагуляции, часто сопутствующее заболеванию, является многофакторным процессом, в основе которого лежат реакции воспаления, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы гемостаза, аутоиммунными нарушениями, в том числе с появлением антифосфолипидных антител (аФА). Согласно опубликованным данным, у пациентов с COVID-19 наблюдается высокая распространенность аФА, которые могут повышать риск тромботических осложнений. Несмотря на высокую частоту развития прокоагулянтных изменений, зарегистрированных у пациентов с COVID-19, уровни антифосфолипидных антител не имели существенного влияния на возникновение тромбоэмболических осложнений и исход заболевания. Такие антитела обычно транзиторны, и изучение влияния их наличия или отсутствия на клинические исходы у пациентов с COVID-19 дали противоречивые результаты.

Ключевые слова: COVID-19, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN NEW CORONAVIRUS INFECTION: IMPLICATIONS FOR PATIENT CARE

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
Russia, 191024, St. Petersburg, 2nd Sovetskaya Str., 16

Kobilyanskaya V. A., Matvienko O. Yu., Golovina O. G.

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) is considered a systemic disease, often complicated by thrombotic events, impacting respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, hematopoietic, and immune systems. The development of a hypercoagulable state accompanying the disease involves inflammatory reactions, endothelial dysfunction, hemostatic system activation, and autoimmune disorders, including antiphospholipid antibodies (aPA). Despite the high prevalence of aPA in COVID-19 patients, its impact on thrombotic complications and disease outcome is not significant. The transient nature of these antibodies and conflicting study results suggest uncertainty about their influence on clinical outcomes in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, которая произошла в декабре 2019 года в Ухане (Китай), быстро переросла в пандемию, став проблемой системы здравоохранения во всем мире [1]. В мае 2023 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отменила статус пандемии, однако заболевание не исчезло из популяции и продолжило распространение. С 2020 года официально погибло более 8 миллионов человек, но речь может идти о значительно больших цифрах, в том числе более чем о 400 000 погибших в России. По мере накопления статистических данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на организм человека ученые стали рассматривать новую коронавирусную инфекцию как системное заболевание, часто осложняющееся тромботическими событиями, затрагивающее не только дыхательную, но и сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную,

кроветворную и иммунную системы [15, 26, 30-32]. Развитие состояния гиперкоагуляции, часто сопутствующее заболеванию, является многофакторным процессом, в основе которого лежат реакции воспаления, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы гемостаза, аутоиммунными нарушениями, в том числе с появлением антифосфолипидных антител (аФА). Согласно опубликованным данным, у пациентов с COVID-19 наблюдается высокая распространенность аФА, которые потенциально могут повышать риск тромботических осложнений [29, 34, 35]. Биологическое значение аФА при COVID-19 вплоть до настоящего времени не определено. Известно, что такие антитела обычно транзиторны, и изучение влияния их наличия или отсутствия на клинические исходы у пациентов с COVID-19 дали противоречивые результаты [6, 9, 16, 27]. Исходя из открытых литературных источников

и своих данных, мы попытались проанализировать спектр антифосфолипидных антител и их роль при остром течении COVID-19 и в период реконвалесценции.

Давно установлено, что вирусы являются существенным компонентом факторов внешней среды, способствующих продукции аутоиммунных антител класса IgG, IgM, IgA и развитию аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что решающую роль в возникновении аутоиммунных заболеваний играют нейтрофилы. Нейтрофилы являются первой линией защиты от патогенов в очаге воспаления, где они используют такие эффективные функции, как фагоцитоз, дегрануляция и образование активных форм кислорода (АФК). В 2004 году была охарактеризована еще одна способность нейтрофилов – выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек, NET (neutrophil extracellular traps). Основными компонентами NETs являются гистоны, модифицированный хроматин, «декорированный» ферментами и пептидами гранул, везикулами из ядерной оболочки и клеточной мембраны. Выброс NETs, который получил название нетоз (netosis), происходит под действием разнообразных патологических и фармакологических стимулов и зависит от АФК, основным источником которых является NADPH-оксидаза. В процессе активации NET происходит выход бактерицидных компонентов гранул в цитоплазму, модификация гистонов, ведущая к деконденсации хроматина, разрушение ядерной оболочки и цитоплазматической мембраны при участии белка газдермина D и, наконец, выброс хроматина за пределы клетки [36]. Выполняя свою основную функцию – защиту от патогенных микроорганизмов, внеклеточные нейтрофильные ловушки вместе с тем способствуют активации системы гемостаза, приводя к развитию состояния гиперкоагуляции и, как следствие, тромботическим осложнениям. В то же время образование NETs является провоцирующим фактором развития многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Повышенное образование нейтрофильных ловушек ранее было обнаружено при таких аутоиммунных заболеваниях, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, васкулиты, а также при антифосфолипидном синдроме (АФС) [7, 43-45].

Согласно международным рекомендациям Саппоро, все аФА можно разделить на те, которые входят в состав лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома, и, так называемые, некритериальные антитела [5, 47]. Группа критериальных антител, которые обладают способностью влиять на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты, имеет общее название – волчаночный антикоагулянт (ВА). Для их определения необходима постановка двух тестов с разными принципами действия: теста с разведенным ядом гадюки Рассела и времени свертывания с кварцевым активатором. Наличие ВА также можно заподозрить при удлинении клоттингового теста активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), не вошедшего в рекомендации. С по-

мощью стандартизованного иммуноферментного анализа (ИФА) определяются критериальные антитела к β 2-гликопротеину I ($\alpha\beta$ 2GPI) и антитела к кардиолипину (аКЛ) (иммуноглобулины G и M классов). Методом ИФА определяются также следующие некритериальные антитела: антифосфатидилсериновые антитела (aPS), антипротромбиновые антитела (aPT), антифосфатидилсериновые/протромбиновые комплексные антитела (aPS/PT), антиядерные антитела (ANA), атипичные х антинейтрофильные цитоплазматические антитела (xANCA) [40, 46, 47].

Рядом исследователей было отмечено, что ВА часто появляется во время острой фазы COVID-19. По данным авторов Nosrati, Siguret и других, тест на наличие ВА был положительным у 60% – 90% госпитализированных пациентов [12, 19, 22]. Однако невозможность соблюсти необходимые условия для проведения данного исследования при COVID-19 с учетом всех факторов, поставили под сомнение полученные значения. Так, большинству пациентов, госпитализированных с COVID-19 в остром периоде, назначались антикоагулянтные препараты, а те, у кого в анамнезе были тромбозы, возможно, поступали в стационар уже на данной терапии [4, 10, 15, 18]. В то же время известно, что все антикоагулянты, включая антагонисты витамина K, гепарин (как нефракционированный – НФГ, так и низкомолекулярный гепарин – НМГ), а также прямые пероральные антикоагулянты увеличивают временные параметры ряда коагулологических тестов, в том числе использующиеся и при определении ВА, что может явиться причиной ложноположительных результатов [2, 3, 17, 21, 25]. Таким образом, зарегистрированное в данных исследованиях наличие ВА у пациентов может вызывать сомнение, и взаимосвязь между выявленным ВА и коагулопатией, ассоциированной с COVID-19, еще предстоит выяснить [13, 24, 37].

Еще одним фактором, приводящим к ложноположительному результату, является высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), связанный с тяжестью заболевания в остром периоде [31, 46, 47]. В большинстве публикаций либо не идентифицировали антикоагулянты и/или высокий СРБ в когортах пациентов с COVID-19, либо не учитывали их, как возможные факторы, вмешивающиеся в выявление данной группы аФА [13]. Следует отметить, что у пациентов с положительным результатом первого определения ВА, согласно международным рекомендациям по диагностике АФС, должно быть проведено повторное обследование с интервалом не менее 12 недель для проверки персистенции аФА [16]. Ряд авторов подчеркивает, что в большинстве исследований персистенцию аФА не оценивали. В тех же случаях, когда наличие аФА проверяли после необходимого интервала времени, в среднем у девяти из десяти пациентов результаты были отрицательными, а тромботические проявления отсутствовали [12, 47, 48]. Таким образом, многочисленные наблюдения подтверждают встречаемость единичных положительных результатов на ВА во время острого

периода COVID-19, но не связанных с тромботическими осложнениями (ТО) [7, 8]. Через шесть месяцев после выписки у подавляющего большинства пациентов (94%), с ранее выявленным положительным результатом на наличие ВА, повторный тест был отрицательным [37, 41].

Особое внимание уделено измерению аФА методом ИФА. По разным источникам у 60% – 80% больных АФС выявляются антитела к β 2GPI, что свидетельствует о данном полипептиде как об основной антигенной мишени для антифосфолипидных антител [44]. β 2GPI – слабый естественный антикоагулянт, содержится в плазме в достаточной большой концентрации. Он состоит из единственной полипептидной цепи, в которой выделяют 5 гомологичных доменов. Антитела к β 2GPI – гетерогенная популяция антител, которые могут быть направлены против каждого из пяти доменов данного белка, причем, большинство из них связывается с доменом V. Однако, согласно опубликованным данным, ТО у пациентов при АФС чаще развивались в тех случаях, когда антитела связывались с эпитопом в домене DI, блокируя его антикоагулянтное действие. Наличие антител к β 2GPI, обладающих реактивностью по отношению к другим доменам, не коррелировали с частотой тромботических проявлений [11, 30]. По-видимому, существует четкая зависимость между появлением антител против домена DI и тяжелыми ТО у пациентов. Интересно, что в ходе обследования пациентов с новой коронавирусной инфекцией установлено, что антитела к β 2GPI, выявляемые у больных с тромбозом, направлены против других эпитопов β 2GPI, отличных от расположенных в домене DI [17, 25, 29]. По мнению авторов, антифосфолипидные антитела при коронавирусной инфекции отличаются от тех, которые вырабатываются при АФС. У пациентов с COVID-19 антитела, направленные против β 2GPI, проявляют эпитопную специфичность, отличную от антител при АФС, а также демонстрируют низкую распространенность и не связаны с серьезными тромботическими осложнениями [23, 39]. На основании изучения специфичных антител к β 2GPI при COVID-19 установлено, что у ряда пациентов с тромбозом вырабатываются антитела к различным эпитопам β 2GPI, анализ которых позволяет предположить их клиническое значение. Высказывается предположение, что антитела вовлекаются в патогенез COVID-19 – ассоциированной коагулопатии, а также могут явиться триггерами развития АФС у предрасположенных пациентов как в остром периоде, так и после выздоровления. Хотя аФА не ассоциируются с тяжестью COVID-19, можно предположить, что их наличие в период реконвалесценции может быть дополнительным фактором риска тромбозомболических осложнений. Несмотря на то, что в когорте госпитализированных пациентов с COVID-19 преобладали аФА к β 2GPI, которые отличались стойкостью у половины протестированных пациентов, в большинстве определенных были выявлены низкие титры, не ассоциированные с худшими клиническими исходами [33, 38].

Обследование пациентов с COVID-19 в критическом состоянии обнаружило наличие антикардиолипидных антител (аКЛ) у 61% больных, тогда как у остальных больных данные антитела встречались в 31% случаев. Наиболее распространенными типами были IgA и IgG. Распространенность IgG и IgA у пациентов в критическом состоянии, так же как и уровни всех изотипов аКЛ, была намного выше, чем у остальных пациентов с новой коронавирусной инфекцией [14, 20, 26, 49, 50].

В педиатрической когорте сообщалось о повышенной частоте ВА у пациентов с COVID-19, но не было обнаружено корреляции как с тромботическими событиями, так и с летальными исходами, вероятно, из-за небольшого размера выборки [38, 50-52].

В отдельных работах оценивали продолжительность пребывания пациентов с COVID-19 в стационаре и потребность в кислородотерапии в группе с выявленными аФА. Обнаружили, что больные с наличием аФА дольше оставались в стационаре и чаще пользовались этим видом терапии, чем пациенты с их отсутствием [4, 28]. Однако различий в потребности искусственной вентиляции легких, частоты госпитализаций в отделение интенсивной терапии, случаях тромбоза и уровня смертности между двумя группами (с наличием аФА и без таковых) не обнаружено. Выявление аФА было обычным явлением у критически больных пациентов с COVID-19, но, по мнению многих авторов, их присутствие не влияло на исход заболевания как с точки зрения смертности от всех причин, так и от тромбоза. Согласно многочисленным клиническим наблюдениям, значительную роль в тяжести течения болезни играет наличие сопутствующей хронической патологии, такой как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, ожирение, сахарный диабет. Число летальных исходов от тромбоза во время пребывания в отделении интенсивной терапии у антифосфолипид-положительных пациентов не отличалось от количества таковых у антифосфолипид-отрицательных пациентов: 18% против 16% [4, 13, 43].

Распространенность некритерияльных антител (aPS, aPT, aPS/PT, антител к аннексину V) у пациентов с COVID-19 была незначительной (3% – 5%) и не ассоциировалась с тромботическими проявлениями [33]. В одной из работ сообщалось о трети стационарных пациентов с положительными результатами на наличие некритерияльных аФА, однако ни у одного из них данная находка не явилась фактором, определяющим тяжесть течения или прогностическим маркером длительного течения COVID-19. В то же время положительная реакция на антитела к фосфатидилсерину класса IgM ассоциировалась с тромбозом, а положительная реакция на антифосфатидилинозитол в классе IgM была связана с воспалением, о чем свидетельствуют повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6) [52]. Следовательно, тестирование на некритерияльные аФА может оказаться полезным для оценки риска развития осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19. Несмотря на то,

что наличие аФА не ассоциировалось с тяжестью течения коронавирусной инфекции, их персистенция в период реконвалесценции может явиться дополнительным фактором риска тромбозомболических осложнений.

Таким образом, несмотря на высокую частоту развития прокоагулянтных изменений, зарегистрированных у пациентов с COVID-19, уровни антифосфолипидных антител не имели существенного влияния на возникновение тромбозомболических осложнений и исход заболевания. Дальнейшие исследования могут подтвердить или опровергнуть необходимость динамического наблюдения с целью контроля продукции аФА у пациентов в период реконвалесценции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Ying-Kiat Tan, Claire Goh, Aloysius S T Leow, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct; 50(3): 587-595. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>
3. Arne Vandevelde, Walid Chayoua, Bas de Laat. Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2022 Sep; 20(9): 2136-2150. <https://doi.org/10.1111/jth.15785>
4. Edgar Gracia-Ramos, Eduardo Martin-Nares, Gabriela Hernández-Molina. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19. *Diagnosis Abraham Cells.* 2021 Dec 20; 10(12): 3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>
5. Katja Lakota, Katja Perdan-Pirkmajer, Alojzija Hočevar. COVID-19 in Association With Development, Course, and Treatment of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2021 Jan 26; 11: 611318. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611318>
6. Tan Y.K., Goh C., Leow A.S.T., Tambyah P.A., Ang A., Yap E.S., Tu T.M., Sharma V.K., Yeo L.L.L., Chan B.P.L., Tan B.Y.Q. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct; 50(3): 587-595. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>. PMID.
7. Sakir Ahmed, Olena Zimba, Armen Yuri Gasparyan. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021 Jul; 40(7): 2611-2619. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05691-x>
8. Samy Metyas, Christina Chen, Tun Aung. Rheumatologic Manifestations of Post SARS-CoV-2 Infection: A Case Series. *Curr Rheumatol Rev.* 2022; 18(4): 346-351. <https://doi.org/10.2174/1573397118666220211155716>
9. Arad Dotan, Sylviane Muller, Darja Kanduc, Paula David, Gilad Halpert, Yehuda Shoenfeld. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr; 20(4): 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>

10. Tessa Noordermeer, Roger E.G. Schutgens, Chantal Visser, et al. Lupus anticoagulant causes thrombosis in COVID-19 patients admitted to intensive care units: a retrospective cohort study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Sep 16; 6(6): e12809. <https://doi.org/10.1002/rth2.12809>

11. Hiroyuki Fujii, Taisuke Tsuji, Tatsuya Yuba, Shunya Tanaka. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2020 Nov; 39(11): 3171-3175. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05359-y>

12. Francisco Javier Gil-Etayo, Sara Garcinuño, Antonio Lalueza. Anti-Phospholipid Antibodies and COVID-19 Thrombosis: A Co-Star, Not a Supporting Actor. *Biomedicines.* 2021 Jul 27; 9(8): 899. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080899>

13. Mariam Ahmed Saad, Mostafa Alfshawy, Mahmoud Nassar et al. COVID-19 and Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Reported Cases. *Curr Rheumatol Rev.* 2021; 17(2): 193204. <https://doi.org/10.2174/157339711666620102915585>

14. Iverson G.M., Reddel S., Victoria E.J. et al. Use of single point mutations in domain I of beta2-glycoprotein I to determine fine anticardiolipin specificity of antiphospholipid autoantibodies. *J Immunol.* 2002; 169: 7097-103. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.7097>

15. Hussin A Rothan, Siddappa N Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 2020; 109: 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

16. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>

17. Кобилянская В.А. Определение волчаночного антикоагулянта у пациентов на фоне приема ривароксабана. *Вестник гематологии.* 2018; XIV(3): 47-48. [Kobilyanskaya V.A. Determination of lupus anticoagulant in patients on the background of rivaroxaban administration. *Bulletin of Hematology.* 2018; XIV(3): 47-48.] (In Russ.)

18. Vorobjeva N.V. Neutrophil Extracellular Traps: New Aspects. *Moscow Univ Biol Sci Bull.* 2020. <https://doi.org/10.3103/S0096392520040112>

19. Tripodi A., Moia M., Pengo V. False-negative and false-positive: laboratory diagnosis of lupus anticoagulant at the time of commencement of anticoagulant: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1435. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04284.x>

20. Anahita Nosrati, Zhila Torabizadeh, Donya Heirkhah. Evaluation of Antiphospholipid Antibodies in COVID-19 Patients with Coagulopathy. *Tanaffos.* 2022 Jan; 21(1): 45-53.

21. Virginie Siguret, Sebastian Voicu, Marie Neuwirth. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res.* 2020 Nov; 195: 74-76. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.016>

22. Thomas Foret, Virginie Dufrost, Lucie Salomon Du Mont. Systematic Review of Antiphospholipid Antibodies in COVID-19 Patients:

Culprits or Bystanders? *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3; 23(8): 65. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01029-3>. 24.

23. Yu Zuo, Shaneya K Estes, Ramadan Ali, Alex A. Gandhi et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 18; 12(570): eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>

24. Emmanuel J. Favaloro, Brandon Michael Henry, Giuseppe Lippi. Is lupus anticoagulant an important symptom of COVID-19? Critical evaluation of literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Sep 16; 6(6): e12809. <https://doi.org/10.1002/rth2.12809>.

25. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).

26. Папаян Л.П., Капустин С.И., Шмелева В.М., Кобылянская В.А. Тромбофилии. Врожденные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, предрасполагающие к развитию тромбоза // глава в кн. «Рациональная фармакотерапия в гематологии» под ред. О.А. Рукавицына. Москва: Литтера, 2021; 15-28. [Papayan L.P., Kapustin S.I., Shmeleva V.M., Kobilyanskaya V.A. Thrombophilia. Congenital and acquired disorders in the hemostasis system, predisposing to the development of thrombosis // Chapter in the book "Rational pharmacotherapy in hematology" edited by O.A. Rukavitsyn. Moscow: Littera, 2021; 15-28.] (In Russ.)

27. Матвиенко О.Ю., Корсакова Н.Е., Шведова Т.Н., Гуржий А.А., Папаян Л.П. Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020; 4: 52-56. [Matvienko O.Y., Korsakova N.E., Shvedova T.N., Gurzhiy A.A., Papayan L.P. State of plasma hemostasis in patients with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020; 4: 52-56. (In Russ.)]

28. Soohyun Woo, Bohyun Kim, Nam Hong Ho, Min Sung Kim. Association of Lupus Anticoagulant Status with Disease Course in SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec; 28. <https://doi.org/10.1177/10760296221127276>

29. Carmine Gazzaruso, Giuseppe Mariani, Carolina Ravetto. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jul; 52(1): 85-91. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02335-w>.

30. Clodoveo Ferri, Dilia Giuggioli, Vincenzo Raimondo, Massimo L'Andolina. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov; 39(11): 3195-3204. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05334-7>.

31. Meng Xiao, Yan Zhang, Shulan Zhang, Xuzhen Qin. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Dec; 72(12): 1998-2004. <https://doi.org/10.1002/art.41425>.

32. Swadzba J., Iwaniec T., Pulka M. et al. Lupus anticoagulant: performance of the tests as recommended by the latest ISTH guidelines. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1776-83.

33. Catherine M.J. Devries, Eleni A. Linsken,

Dominique Benoist et al. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a current observation? *J Thromb Haemost*. 2020 Sep; 18(9): 2191-2201. <https://doi.org/10.1111/jth.14994>.

34. Nikolopoulou G.B., Maltezou H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022 Jan; 53(1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.002>. PMID: 34311990.

35. Ying Sun, Yawen Zou, Haiyu Wang. Immune response induced by novel coronavirus infection. *Review Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct. 25; 12: 988604. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.988604>.

36. Rebecca Borella, Sara De Biasi, Annamaria Paolini et al. Metabolic reprogramming shapes neutrophil functions in severe COVID-19. *Eur J Immunol*. 2022 Mar; 52(3): 484-502. <https://doi.org/10.1002/eji.202149481>.

37. Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобылянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 3(27): 30-37. [Matvienko O.Y., Golovina O.G., Kobilyanskaya V.A., Smirnova O.A., Papayan L.P. The state of the hemostasis system in patients with new coronavirus infection. Effectiveness of anticoagulant prophylaxis. *Bulletin of Medical Science*. 2022; 3(27): 30-37.] https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_30

38. Lin J.E., Asfour A., Sewell T.B., Hooe B., Pryce P., Earley C. et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 19; 743: 135567. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567>. PMID: 33352286.

39. Monica Galli, Davide Luciani, Guido Bertolini, Tiziano Barbui. Anti-beta2-glycoprotein I, antiprotrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2003; 102(8): 2717-23. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3334>

40. Ebeling F., Petterson T., Muukkonen L. et al. Beta2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2003; 63(2): 111-8. <https://doi.org/10.1080/00365510310002086>

41. Maria C Sacchi, Stefania Tamiasso, Paolo Stobione, Lisa Agatea. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021 May; 14(3): 898-907. <https://doi.org/10.1111/cts.12953>

42. Maria Orietta Borghi, Asmaa Beltagy, Emirena Garrafa. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov; 73(11): 1976-1985. <https://doi.org/10.1002/art.41777>. 27.

43. Thiviya Darmarajan, Keshav Raj Paudel, Mayuren Candasamy. Autoantibodies and autoimmune disorders in SARS-CoV-2 infection: pathogenicity and immune regulation. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Aug; 29(36): 54072-54087. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20984-7>

44. Amer Hamadé, Bastien Woehl, Ines Harzallah. Antiphospholipid antibodies in patients with coronavirus disease 2019 infection hospitalized in conventional unit. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021 Mar 1; 32(2): 73-79. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000963>.

45. Tomislav Brčić, Klara Brčić, Sandra Mar-

getić. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome with severe bleeding diathesis after coronavirus disease 2019: a case report. *Croat Med J*. 2022 Oct 31; 63(5): 490-494. <https://doi.org/10.3325/cmj.2022.63.490>.

46. Gisela Garcia-Arellano, Adrian Camacho-Ortiz, Ilse Andrea Moreno-Arquieta et al. Anticardiolipin and anti-beta-2 glycoprotein I antibodies in patients with moderate or severe COVID-19. *Am J Med Sci*. 2023 Feb; 365(2): 215-217. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.10.012>

47. Arcanjo A., Logullo J., Menezes C.C.B., de Souza Carvalho Giangiarulo T.C. et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci Rep*. 2020 Nov 12; 10(1): 19630. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76781-0>. PMID: 33184506.

48. Hui Zeng, Meihong Cai, Han Xue, Wen Xie, Xinghua Li. Prevalence and coagulation correlation of anticardiolipin antibodies in patients with COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 14; 101(41): e31040. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031040>

49. Sami Hossri, Mahmoud Shadi, Zaid Hamarsha. Clinically significant anticardiolipin antibodies associated with COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Oct; 59: 32-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.05.017>.

50. Kalyanaraman M., Anderson M.R. COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2022 Jun; 69(3): 547-571. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.01.013>.

51. Toglu M.A., Pektezel M.Y., Oge D.D., Bulut Yüksel N.D. et al. Stroke Mechanism in COVID-19 Infection: A Prospective Case-Control Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Aug; 30(8): 105919. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105919>

52. Antonella Capozzi, Gloria Riitano, Serena Recalchi. Antiphospholipid antibodies in patients with stroke during COVID-19: A role in the signaling pathway leading to platelet activation. *Front Immunolog*. 2023 Mar 2; 14: 1129201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1129201>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кобилянская Вера Александровна, к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург.
E-mail: matolesya@mail.ru

Информация об авторах

Матвиенко Олеся Юрьевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза, Российский

научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

E-mail: matolesya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Головина Ольга Георгиевна, к. б. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

E-mail: matolesya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Contact information

Corresponding author: Vera A. Kobilyanskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg.

E-mail: matolesya@mail.ru

Author information

Olesya Yu. Matvienko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg.

E-mail: matolesya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Olga G. Golovina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Research Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg.

E-mail: matolesya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Поступила в редакцию 15.11.2023

Принята к публикации 26.12.2023

Для цитирования: Кобилянская В. А., Матвиенко О. Ю., Головина О. Г. Антифосфолипидные антитела у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Бюллетень медицинской науки*. 2024; 1(33): 115-120. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-115>

Citation: Kobilyanskaya V. A., Matvienko O. Yu., Golovina O. G. Antiphospholipid antibodies in new coronavirus infection: implications for patient care. *Bulletin of Medical Science*. 2024; 1(33): 115-120. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-115> (In Russ.)