



## СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ПОСЛЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Л. Ю. Владимирова, Е. М. Франциянц, Н. А. Абрамова, К. А. Новоселова, В. С. Мягкова, О. В. Кательницкая<sup>✉</sup>, А. Э. Сторожакова, И. Л. Попова, С. Н. Кабанов, Н. М. Тихановская, Е. А. Калабанова, Л. А. Рядинская, А. А. Лянова, М. А. Теплякова, В. Р. Захарченко, Н. К. Гуськова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ [katelnickaya@yandex.ru](mailto:katelnickaya@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить показатели свертывающей системы крови больных раком молочной железы (РМЖ), перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

**Материалы и методы.** 50 больных РМЖ были разделены: основная группа 30 пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию, контрольная группа 1–20 больных без подтвержденной инфекции COVID-19, контрольная группа 2–20 женщин без онкопатологии с COVID-19 в анамнезе. Онкологические больные получали курсы химиотерапии соответственно стадиям процесса. Изучались: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III, Д-димер и плазминоген, продукты деградации фибрина. Кровь на исследование брали через 4–6 недель после перенесенной инфекции и получения двух отрицательных ПЦР тестов COVID-19.

**Результаты.** У больных основной группы после лечения получены различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением (Me = 1,24) и группе с легким течением (Me = 0,97)  $U = 10$ ;  $Z = 2,766$ ;  $p = 0,0057$ , в группе бессимптомного течения (Me = 1,24) и группе со средне-тяжелым течением (Me = 0,98)  $U = 26,5$ ;  $Z = 2,199$ ;  $p = 0,027$ , а так же в показателях ТВ в группе бессимптомного течения (Me = 14,5) и группе со средне-тяжелым течением (Me = 16,5)  $U = 18,5$ ;  $Z = -2,725$ ;  $p = 0,0064$ . При сравнении групп больных, перенесших COVID-19 до (Me = 0,83) и после лечения (Me = 0,4) получены различия в показателе Д-димера у больных со средне-тяжелым течением  $U = 6,5$ ;  $Z = -2,2861$ ;  $p = 0,022$  в сторону уменьшения последнего после ХТ. Получены различия показателей АЧТВ в основной группе (Me = 30,65) и контрольной группе 1 (Me = 27,85)  $U = 119$ ;  $Z = 3,574$ ;  $p = 0,00035$ , показателей антитромбина в основной группе (Me = 94) и контрольной группе 1 (Me = 106)  $U = 112$ ;  $Z = 3,713$ ;  $p = 0,00021$ , показателей РФМК в основной группе (Me = 17) и контрольной группе 1 (Me = 8)  $U = 180,5$ ;  $Z = 2,356$ ;  $p = 0,018$ .

**Заключение.** Определение уровня плазминогена может стать независимым фактором выявления тромботического риска у онкологических больных, переболевших COVID-19. Целесообразно при наличии перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе больного злокачественными новообразованиями учитывать ее как дополнительный фактор риска венозных тромбозных осложнений для данных пациентов.

### Ключевые слова:

рак молочной железы, инфекция COVID-19, показатели свертывающей системы крови

### Для корреспонденции:

Кательницкая Оксана Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: [katelnickaya@yandex.ru](mailto:katelnickaya@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607, ResearcherID: G-9110-2019, Scopus Author ID: 57215595950

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Абрамова Н. А., Новоселова К. А., Мягкова В. С., Кательницкая О. В., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Тихановская Н. М., Калабанова Е. А., Рядинская Л. А., Лянова А. А., Теплякова М. А., Захарченко В. Р., Гуськова Н. К. Состояние свертывающей системы крови у больных раком молочной железы, перенесших коронавирусную инфекцию после противоопухолевого лекарственного лечения. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3):25–38. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-2>

Статья поступила в редакцию 30.11.2021; одобрена после рецензирования 28.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Абрамова Н. А., Новоселова К. А., Мягкова В. С., Кательницкая О. В., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Тихановская Н. М., Калабанова Е. А., Рядинская Л. А., Лянова А. А., Теплякова М. А., Захарченко В. Р., Гуськова Н. К., 2022.

## BLOOD COAGULATION SYSTEM STATE IN BREAST CANCER PATIENTS THAT RECOVERED FROM CORONAVIRAL INFECTION AFTER UNDERGOING ANTITUMOR MEDICAL TREATMENT

L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, N. A. Abramova, K. A. Novoselova, V. S. Myagkova, O. V. Katelnitskaya✉, A. E. Storozhakova, I. L. Popova, S. N. Kabanov, N. M. Tikhanovskaya, E. A. Kalabanova, L. A. Ryadinskaya, A. A. Lyanova, M. A. Teplyakova, V. R. Zakharchenko, N. K. Guskova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ [katelnitskaya@yandex.ru](mailto:katelnitskaya@yandex.ru)

### Abstract

**Purpose of the study.** An analysis of parameters of the blood coagulation system in breast cancer patients after coronavirus disease. **Materials and methods.** 50 breast cancer patients were divided into groups: the main group included 30 patients after coronavirus disease, the control group 1—20 patients without confirmed COVID-19, and control group 2—20 non-cancer women after coronavirus disease. All cancer patients received appropriate chemotherapy. The following parameters were studied: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), prothrombin index (PTI), fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMCs), thrombin time (TT), antithrombin III, D-dimer and plasminogen, fibrin degradation products. Blood tests were performed 4–6 weeks after the infection and two negative PCR test results for COVID-19. **Results.** Patients of the main group demonstrated differences in INR values after treatment in the subgroups with asymptomatic disease (Me = 1.24) and with mild symptoms (Me = 0.97)  $U = 10$ ;  $Z = 2.766$ ;  $p = 0.0057$ , in subgroups with asymptomatic disease (Me = 1.24) and with moderate to severe symptoms (Me = 0.98)  $U = 26.5$ ;  $Z = 2.199$ ;  $p = 0.027$ , and in TT values in subgroups with asymptomatic disease (Me = 14.5) and with moderate to severe symptoms (Me = 16.5)  $U = 18.5$ ;  $Z = -2.725$ ;  $p = 0.0064$ . The comparison of the parameters in patients after COVID-19 before (Me = 0.83) and after treatment (Me = 0.4) showed differences in the D-dimer values in patients with moderate to severe disease  $U = 6.5$ ;  $Z = -2.2861$ ;  $p = 0.022$  towards their decrease after the therapy. Differences were found in APTT values between the main group (Me = 30.65) and control group 1 (Me = 27.85)  $U = 119$ ;  $Z = 3.574$ ;  $p = 0.00035$ , in antithrombin values between the main group (Me = 94) and control group 1 (Me = 106)  $U = 112$ ;  $Z = 3.713$ ;  $p = 0.00021$ , and in SFMCs values between the main group (Me = 17) and control group 1 (Me = 8)  $U = 180.5$ ;  $Z = 2.356$ ;  $p = 0.018$ . **Conclusions.** Determination of plasminogen levels can become an independent factor in detecting thrombotic risk in cancer patients who recovered from COVID-19. Previous infection with COVID-19 should be considered an additional risk factor for venous thromboembolic complications for cancer patients.

### Keywords:

breast cancer, COVID-19 infection, blood coagulation system parameters

### For correspondence:

Oksana V. Katelnitskaya – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of General Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: [katelnitskaya@yandex.ru](mailto:katelnitskaya@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>

SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607

ResearcherID: G-91110-2019

Scopus Author ID: 57215595950

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Abramova N. A., Novoselova K. A., Myagkova V. S., Katelnitskaya O. V., Storozhakova A. E., Popova I. L., Kabanov S. N., Tikhanovskaya N. M., Kalabanova E. A., Ryadinskaya L. A., Lyanova A. A., Teplyakova M. A., Zakharchenko V. R., Guskova N. K. Blood coagulation system state in breast cancer patients that recovered from coronaviral infection after undergoing antitumor medical treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3):25-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-2>

The article was submitted 30.11.2021; approved after reviewing 28.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

## ВВЕДЕНИЕ

Новый коронавирус SARS-CoV-2, вызвавший вспышку инфекционных пневмоний в декабре 2019 г. в Китае в г. Ухань, привел к пандемии COVID-19 [1].

Наиболее подвержены риску заболевания пациенты старших возрастных групп. Коронавирусная инфекция, проявляющаяся в первую очередь как инфекция дыхательных путей, является заболеванием, затрагивающим несколько систем: сердечно-сосудистую, респираторную, желудочно-кишечную, неврологическую, кроветворную и иммунную [2–4]. Пациенты с COVID-19 подвергаются значительному риску тромботических осложнений, затрагивающих венозную и артериальную сосудистые системы. У пациентов с COVID-19 были зарегистрированы нарушения механизмов первичного гемостаза, коагуляции и фибринолитических параметров, которые связаны с этим тяжелым заболеванием [5].

Иммунитет пациентов с онкологическими заболеваниями, как правило, ослаблен вследствие иммуносупрессивных свойств злокачественного процесса, токсичных проявлений противоопухолевой терапии, побочных эффектов препаратов поддерживающей терапии (например, длительного применения глюкокортикоидов). Пациенты старше 60 лет с онкопатологией и одним или несколькими коморбидными заболеваниями подвержены особенно высокому риску инфицирования, тяжелому течению и смерти от COVID-19 [6].

У пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) могут наблюдаться различные варианты клинического течения COVID-19: от бессимптомного до быстро прогрессирующей пневмонии и полиорганной недостаточности [7]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов с наихудшим прогнозом развивается состояние, характеризующееся цитокиновым штормом, гипервоспалением и вторичным вирусным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [4]. Патологическое взаимодействие между иммунной системой, системой коагуляции и развитием воспаления сопровождается повышением уровня противовоспалительных цитокинов, что доказано лабораторно и клинически. Помимо этого, любой воспалительный процесс, особенно с выраженными системными проявлениями, сопровождается кислородной недостаточностью [8]. Известно, что гипоксия является стимулятором ангиогенеза, который, в свою очередь, способствует опухолевой прогрессии. Когда действие проангиогенных факторов превышает действие антиангиогенных, эндотелиальные клетки переходят из физиологического дремлющего в активное состояние, что приводит к активации процесса ангиогенеза. Этот процесс регу-

лируется факторами роста и цитокинами, а также системами протеолитических ферментов, среди которых ведущую роль играет фибринолитическая система, обеспечивающая локальный внеклеточный протеолиз [9].

При данных условиях наблюдаются отклонения в параметрах коагуляции и количестве тромбоцитов [10]. Среди возможных механизмов, лежащих в основе нарушения коагуляции, ключевую роль играет «цитокиновый шторм». Включение специфических для вируса механизмов, связанных с его взаимодействием с ренин-ангиотензиновой системой и фибринолитическим путем, прогностически неблагоприятно отражается на течении коронавирусной инфекции и сопутствующих заболеваний, которые могут быть у этих пациентов [11]. При онкологических заболеваниях у 50 % наблюдаются нарушения коагуляции. Среди пациентов с метастатическим процессом данные изменения встречаются в 90 % случаев. Это проявляется в активации каскада факторов свертывания крови, изменениях фибринолитической активности [12]. Таким образом, исходно имеющаяся дисфункция системы свертывания крови у пациентов с ЗНО является потенциальным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19 и требует более тщательного рассмотрения в клинической практике.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии. У онкологических больных ВТЭО развиваются у 10–20 % при жизни и выявляются при аутопсии в 30–50 % случаев. Факторы риска ВТЭО у онкологических больных могут быть обусловлены как опухолевым процессом, так и проводимым лечением [13]. ВТЭО у онкологических больных – достаточно частая причина смерти. Фибриноген, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), Д-димеры и тканевой фактор (TF) – это факторы тромбинемии, повышение которых у пациентов с ЗНО является впоследствии причиной развития ВТЭО [14]. Абсолютный риск ВТЭО зависит от типа опухоли, стадии или степени заболевания и лечения противоопухолевыми средствами.

Понимание клеточных и опухолево-специфических механизмов активации свертывания крови имеет решающее значение для профилактики и лечения ВТЭО при онкологическом заболевании, его прогрессировании, осложнениях, а также при противоопухолевой лекарственной терапии [15], особенно в условиях пандемии COVID-19.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. В России РМЖ стойко занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости

и смертности женского населения [16]. Доля РМЖ составляет 20,9 % в структуре злокачественных новообразований у лиц женского пола. В Соединенных Штатах Америки более 20 % случаев РМЖ диагностируется у женщин в возрасте до 50 лет, лишь более 4 % – в возрасте до 40 лет [17]. По данным российской статистики наибольшая доля случаев РМЖ выявляется у женщин в возрасте от 35 до 55 лет [18]. У больных РМЖ риск ВТЭО в 3–4 раза превышает таковой у здоровых женщин того же возраста [19].

**Цель исследования:** изучение показателей свертывающей системы крови больных РМЖ, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные о 50 больных раком молочной железы, находившихся на лечении в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с января по сентябрь 2020 г. 30 пациенток, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести – основная группа, 20 больных без подтвержденной инфекции COVID-19 в анамнезе – контрольная группа 1, а также 20 женщин без онкопатологии, которые имели в анамнезе COVID-19 – контрольная группа 2.

При формировании групп учитывались такие показатели как возраст, пол, площадь поверхности тела, количество сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения, молекулярно-генетический тип опухоли, стадия онкологического заболевания, статус ECOG, противоопухолевая терапия.

Основная группа была стратифицирована в зависимости от тяжести течения инфекции на 3 подгруппы: бессимптомное течение (только положительный результат на наличие антигена SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки) – 11 человек, легкое течение инфекции COVID-19 (повышение температуры тела около 38 °С, кашель, боли в горле, отсутствие признаков вирусного поражения легких при КТ (рентгенографии) – 8 человек, и средне-тяжелое течение (повышение температуры тела более 38 °С, рентгенографические признаки вирусной пневмонии, одышка при легкой физической нагрузке) – 11 человек.

Средний возраст в основной группе составил 57,3 ± 2,1 лет, в контрольной 1–61,2 ± 2,3, в контрольной 2–52,1 ± 1,8.

Наиболее часто встречалась II стадия процесса (у 40 % основной и у 60 % пациенток контрольной группы 1).

По молекулярно-генетическим подтипам пациентки распределились следующим образом: люминальный А молекулярно-биологический подтип РМЖ в основной группе выявлен у 5 человек (16,6 %), люминальный В HER2\neu положительный – у 12 человек (40 %), люминальный В HER2\neu отрицательный – у 5 человек (16,6 %), тройной негативный подтип – у 8 человек (26,6 %). В контрольной группе 1 люминальный А выявлен у 6 человек (30 %), люминальный В HER2\neu положительный – у 2 человек (10 %), люминальный В HER2\neu отрицательный – у 9 человек (45 %), тройной негативный подтип – у 3 человек (15 %).

В группе с легким течением COVID-19 сопутствующая патология встречалась нечасто и была представлена в стадии ремиссии или компенсации. В группе со средне-тяжелым течением, напротив, присутствовала более выраженная кардиальная патология (гипертоническая болезнь 3 ст., ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких).

По наличию коморбидной патологии несколько выделялась основная группа. Прежде всего, это касалось наличия сахарного диабета у пациенток этой группы.

Все онкологические больные получали курсы химиотерапии согласно стадии процесса и согласно клиническим рекомендациям.

Решение вопроса о начале или возобновлении химиотерапии по поводу РМЖ после инфекционного процесса рассматривалось не ранее, чем через 4 недели после клинического выздоровления от коронавирусной инфекции. Обязательными условиями являлись отсутствие ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки, клинических проявлений COVID-19 (повышения температуры, одышки), отсутствие инфильтративного поражения легочной ткани при рентгенологическом обследовании грудной клетки.

Обычно больных РМЖ относят к группе низкого риска ВТЭО в период проведения полихимиотерапии. Однако, учитывая COVID-19 в анамнезе, перед

**Таблица 1. Оценка риска ВТЭО по шкале Khorana в период ПХТ**  
**Table 1. Assessment of the risk of VTEC on the Khorana scale during the PCT period**

Степени риска / Risk assessment	Основная группа / Main group, n = 30	Контрольная группа № 1 / Control group No. 1, n = 20
Средний риск (1–2 балла) / Mild risk (1–2 points)	23 (76,7 %)	5 (25,0 %)
Низкий риск (0 баллов) / Low risk (0 point)	7 (23,3 %)	15 (75,0 %)
Средний балл / Average points	0,9	0,25

началом химиотерапии у всех пациенток оценивался риск ВТЭО согласно шкале Khorana. Распределение пациенток сравниваемых групп по степеням риска представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что в основной группе переболевших COVID-19 относительное количество пациенток со средним риском ВТЭО по шкале Khorana было в 3 раза больше, чем среди неинфицированных (76,7 и 25,0 % соответственно). В группе переболевших все пациентки с низким риском перенесли инфекцию бессимптомно. В подгруппах пациентов с легким и средне-тяжелым течением инфекции COVID-19 исходно более чем у 60 % были высокие показатели Д-димера и фибриногена. В период химиотерапии больные среднего риска ВТЭО получали антикоагулянтную профилактику надропарином кальция 0,3 мг п/к 1 раз в сутки. Больным низкого риска антикоагулянтная терапия не проводилась.

Научный интерес представляло, прежде всего, изучение показателей свертывающей системы крови у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию. Для оценки свертывающей системы крови изучались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III, Д-димер и плазминоген, а также продукты деградации фибрина. Кровь на исследование брали через 4–6 недель после перенесенной инфекции и получения двух отрицательных ПЦР тестов COVID-19. Особое внимание было уделено исследованию работы системы фибринолиза, так как коагуляционные и фибринолитические процессы играют активную роль в процессе развития вирусной инфекции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statsoft Statistica 10.0 (США). Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и была представлена в виде N (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы (Me) и доверительного интервала (95 % CI). Достоверность различий между показателями в группах оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U). При сравнении долей использовали двусторонний критерий Фишера. Использование непараметрических методов анализа данных продиктовано небольшим числом пациентов в исследуемых группах и ненормальным характером распределения количественных переменных. Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез ( $p$ ) принимался как равный или менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты изучения отклонений показателей свертывающей системы крови от референсных значений в сравниваемых группах представлены в таблице 2.

Практически у всех здоровых доноров (контрольная группа № 2) исходные показатели были без клинически значимых отклонений, за исключением одного случая четырехкратного повышения Д-димера у женщины, перенесшей флебэктомию по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей.

После перенесенного COVID-19 у пациентов контрольной группы № 2 показатели тромбинового времени, МНО оставались в пределах нормы. Уровень фибриногена после заболевания поднимался, но не превышал верхнюю границу нормы. Отмечены отклонения показателей антитромбина III, Д-димера и АЧТВ у 5 % доноров (по 1 человеку соответственно), ПВ и плазминогена у 20 % доноров (по 4 человека соответственно). Наиболее значимые отклонения от референсных значений отмечены в показателях ПТИ у 50 % доноров (10 человек) и РФМК у 75 % доноров (15 человек). Количественное содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ), не превышало референсных значений, но появлялось в крови практически в 100 % случаях после инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

С помощью двустороннего критерия Фишера установлено, что наличие перенесенной COVID-19 у больных без ЗНО статистически значимо вызывало отклонения от референсных значений показателей РФМК на 37,5 % ( $p = 0,00001$ ), и ПТИ на 25 % ( $p = 0,0004$ ).

Таким образом, у здоровых доноров после перенесенного COVID-19 отмечено повышение показателей тромбинэмии и, в следствии этого, повышение риска ВТЭО.

У пациентов контрольной группы № 1 (больные РМЖ без COVID-19) отмечены отклонения показателей ПТИ и АЧТВ у 5 % больных (по 1 человеку соответственно), антитромбина у 10 % больных (2 человека). Наиболее значимые отклонения от референсных значений отмечены в показателях фибриногена у 30 % больных (6 человек), РФМК у 55 % больных (11 человек), Д-димера у 35 % больных (7 человек) и ТВ у 25 % больных (5 человек).

При сравнении контрольной группы № 1 и контрольной группы № 2 до COVID-19 с помощью двустороннего критерия Фишера установлено, что наличие ЗНО (РМЖ) статистически значимо влияло на показатели свертывающей системы крови, повышая вероятность возникновения отклонений от референсных значений показателя фибриногена на 15 % ( $p = 0,02$ ), на 27,5 % ( $p = 0,0001$ ) показателя РФМК, на 12,5 % ( $p = 0,0471$ ) показателя ТВ, на 15 % показателя Д-димера ( $p = 0,0436$ ).

В основной группе показатели свертывающей системы крови до COVID-19 были сопоставимы с таковыми в контрольной группе № 1. Так же отмечены отклонения показателей ПТИ у 3,34 % (1 пациент), АЧТВ – у 6,67 % больных (2 пациента), антитромбина – у 13,34 % больных (4 человека). Наиболее значимые отклонения от референсных значений отмечены в показателях фибриногена у 16,67 % больных (5 человек), РФМК – у 60 % больных (18 человек), Д-димера – у 26,67 % больных (8 человек) и ТВ – у 20 % больных (6 человек). Статистически значимых различий не получено.

При сравнении пациентов основной группы до и после COVID-19 с помощью двустороннего критерия Фишера установлено, что наличие перенесенной COVID-19 у больных ЗНО (РМЖ) статистически значимо вызывало отклонения от референсных значений показателей фибриногена на 16,7 % ( $p = 0,0127$ ) и Д-димера на 16,7 % ( $p = 0,0182$ ).

При сравнении пациентов основной группы после COVID-19 и пациентов контрольной группы № 2 после

COVID-19 с помощью двустороннего критерия Фишера установлено следующее: у больных ЗНО перенесенная COVID-19 на 37,5 % увеличивает вероятность возникновения отклонений показателя фибриногена от референсных значений по сравнению с больными без ЗНО ( $p = 0,0063$ ), на 18 % – отклонений показателя ТВ ( $p = 0,0073$ ) и на 34 % – отклонений показателя Д-димера ( $p = 0,0001$ ).

В таблице 3 представлены данные показателей свертывающей системы крови у пациентов с ЗНО и без, перенесших COVID-19 и больных РМЖ без COVID-19.

При сравнении показателей свертывающей системы крови больных основной и контрольных групп № 1 и № 2 получены статистически значимые различия показателей МНО в основной группе ( $Me = 0,99$ ) и контрольной группе № 1 ( $Me = 0,95$ )  $U = 192,5$ ;  $Z = 2,118$ ;  $p = 0,034$ , показателей АЧТВ в основной группе ( $Me = 31,25$ ) и контрольной группе № 1 ( $Me = 27,25$ )  $U = 124$ ;  $Z = 3,475$ ;  $p = 0,00051$ , показателей антитромбина в основной ( $Me = 95,5$ ) и контрольной

**Таблица 2. Отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных сравниваемых групп**  
**Table 2. Deviations of indicators of the blood coagulation system from reference values in patients of the compared groups**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, n = 30		Контрольная группа № 1, n = 20 % (абс.) / Control group No. 1, n = 20 % (abs)	Контрольная группа № 2 / Control group No. 2, n = 20	
	До COVID-19 % (абс.) / Before COVID-19 % (abs.)	После COVID-19 % (абс.) / After COVID-19 % (abs.)		До COVID-19 % (абс.) / Before COVID-19 % (abs.)	После COVID-19 % (абс.) / After COVID-19 % (abs.)
АЧТВ (сек.) / APTT (sec.)	6,7 (2)	23,3 (7)	5 (1)	0	5 (1)
ПВ (сек.) / PTT (sec.)	0	3,3 (1)	0	0	20 (4)
МНО / INR	0	6,7 (2)	0	0	0
ПТИ (%) / PTI (%)	3,3 (1)	3,3 (1)	5 (1)	0	50 (10)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	16,7 (5)	50 (15) c	30 (6)	0	0
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100 ml)	60 (18)	80 (24)	55 (11)	0	75 (15)
ТВ (сек.) / TT (sec.)	20 (6)	30 (9)	25 (5)	0	0
Антитромбин (%) / Antithrombin (%)	13,3 (4)	3,3 (1)	10 (2)	0	5 (1)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	26,7 (8)	60 (18)c,d	35 (7)b	5 (1)	5 (1)
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	Нет данных / No data	23,3 (7)	Нет данных / No data	0	20 (4)

Примечание: b – статистически значимые различия показателей по сравнению с контрольной группой № 2 до COVID-19; c – статистически значимые различия показателей в основной группе до и после COVID-19; d – статистически значимые различия показателей основной и контрольной групп после COVID-19.

Note: b – statistically significant differences in indicators compared to control group No. 2 before COVID-19; c – statistically significant differences in indicators in the main group before and after COVID-19; d – statistically significant differences in indicators of the main and control groups after COVID-19.

группе № 1 (Me = 109) U = 114; Z = 3,673; p = 0,000239, показателей Д-димера в основной группе (Me = 1,015) и контрольной группе № 1 (Me = 0,485) U = 163; Z = 2,7031; p = 0,00687. Полученные данные позволяют предположить, что после перенесенной инфекции COVID-19 отмечается повышение маркеров тромбинэмии (в частности Д-димера) у больных исследуемых групп, однако наиболее часто встречаются и наиболее выражены данные изменения у больных с ЗНО.

Динамика показателей свертывающей системы на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии в зависимости от наличия в анамнезе подтвержденной инфекции COVID-19 и тяжести течения заболевания представлена в таблице 4.

У больных РМЖ, перенесших COVID-19 (основная группа), до лечения получены статистически значимые различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением (Me = 0,97) и группе с легким течением (Me = 1) U = 5; Z = 2,06845; p = 0,0386, а также показателей МНО в группе средне-тяжелого течения (Me = 0,99) и группе с легким течением (Me = 1) U =

19,5; Z = 1,982; p = 0,047. Прочие показатели не имели статистически значимых различий. Таким образом, значимых различий исходного уровня маркеров тромбинэмии (фибриногена, РФМК, Д-димера) между пациентами в зависимости от наличия в анамнезе подтвержденной инфекции COVID-19 и тяжести течения заболевания, не выявлено.

У больных основной группы после лечения получены статистически значимые различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением (Me = 1,24) и группе с легким течением (Me = 0,97) U = 10; Z = 2,766; p = 0,0057, в группе бессимптомного течения (Me = 1,24) и группе со средне-тяжелым течением (Me = 0,98) U = 26,5; Z = 2,199; p = 0,027, а также в показателях ТВ в группе бессимптомного течения (Me = 14,5) и группе со средне-тяжелым течением (Me = 16,5) U = 18,5; Z = -2,725; p = 0,0064. Прочие показатели не имели статистически значимых различий. Анализ показателей коагулограммы больных основной группы до и после лечения выявил, что после проведенного курса химиотерапии была намечена

**Таблица 3. Показатели свертывающей системы крови у больных сравниваемых групп**  
**Table 3. Indicators of the blood coagulation system in patients of the compared groups**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, n = 30 Me (CI95 %)	Контрольная группа № 1 / Control group No. 1, n = 20 Me (CI95 %)	Контрольная группа № 2 / Control group No. 2, n = 20 Me (CI95 %)	Референсные значения / Referential values
АЧТВ / АРТТ	31,25 <sup>a</sup> (29,87–34,11)	27,25 (26,06–28,52)	29,15 (28,83–31,17)	24–35 сек. / 24–35 sec.
ПВ / РТТ	13,6 (13,48–14,49)	13,15 (13,06–14,09)	12,4 (12,26–13,03)	12–16,8 сек. / 12–35 sec.
МНО / INR	0,99 <sup>a</sup> (0,978–1,06)	0,95 (0,93–0,98)	1,2 (0,90–0,94)	Близко к 1 / About 1
ПТИ / РТИ	100 (89,99–101,61)	103,5 (94,97–107,63)	122 (113,45–123,95)	70–120 %
Фибриноген / Fibrinogen	4,28 (3,73–4,74)	3,68 (3,29–4,31)	3,2 (3,18–3,48)	2–4 г/л / 2–4 g/l
РФМК / SFMC	17 (12,18–20,02)	8 (4,98–15,12)	10 (7,18–11,82)	3,4–4 мг/100 мл / 3,4–4 mg/100 ml
ТВ / ТТ	15,5 (14,69–16,051)	15,8 (14,61–16,43)	15,7 (15,31–16,46)	14–21 сек. / 14–21 sec.
Антитромбин / Antitrombin	95,5 <sup>a</sup> (92,84–100,28)	109 (104,61–114,59)	97 (91,7–99,59)	80–120 %
Д-димер / D-dimer	1,015 <sup>a</sup> (0,87–2,092)	0,49 (0,40–0,82)	0,32 (0,29–0,51)	0–0,75 мкг/мл / 0–0.75 mcg/ml
Плазминоген / Plasminogen	108,5 (103,36–115,9)	Нет данных / No data	112,5 (106,84–123,65)	80–120 %

Примечание: а – статистически значимые различия показателей по сравнению с контрольной группой № 1.  
Note: a – statistically significant differences in indicators compared to control group No. 1.

**Таблица 4. Влияние тяжести перенесенной инфекции COVID-19 на динамику показателей свертывающей системы крови у больных РМЖ на фоне проводимой химиотерапии**  
**Table 4. The effect of the severity of COVID-19 infection on the dynamics of the blood coagulation system in patients with breast cancer on the background of chemotherapy**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, n = 30, Me (CI95 %)										Контрольная группа 1 / Control group 1, n = 20 Me (CI95 %)	
	В целом / In total		Бессимптомное течение / Symptom free flow, n = 11		Легкое течение / Light flow, n = 8		Средне-тяжелое течение / Mild flow, n = 11		После ХТ / After Chemotherapy			До ХТ / Before Chemotherapy
	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	4,28 (3,73–4,74)	4,535 (4,01–4,77)	3,88 (3,32–5,28)	3,88 (3,50–5,37)	3,37 (2,5–5,34)	4,9 (3,95–5,62)	4,88 (3,68–5,1)	4,5 (4,05–5,91)	3,68 <sup>d</sup> (3,29–4,31)	4,78 (3,83–4,94)		
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100ml)	17 (12,18–20,02)	17 <sup>e</sup> (12,41–19,42)	24 (13,04–26,42)	21 (11,16–24,84)	9 (1,77–22,72)	12 (9,0–21,62)	17 (9,13–21,40)	17 (7,41–21,13)	8 (4,98–15,12)	8 (4,35–13,45)		
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	1,02 (0,87–2,09)	0,535 (0,53–1,73)	1,26 (0,79–2,29)	2,9 (1,5–7,3)	1,14 (0,28–4,28)	1,3 (0,13–6,69)	0,83 <sup>c</sup> (0,46–1,65)	0,4 (0,39–4,91)	0,49 (0,40–0,82)	0,46 (0,39–1,01)		
МНО / INR	0,99 (0,98–1,06)	0,985 (0,78–1,06)	0,97 <sup>a</sup> (0,93–1,01)	1,24 (0,99–1,5)	1 (0,95–1,16)	0,97 <sup>b</sup> (0,89–1,05)	0,99 <sup>a</sup> (0,94–1,05)	0,98 <sup>b</sup> (0,92–1,98)	0,95 (0,93–0,98)	0,97 (0,94–1,03)		
АЧТВ (сек.) / АРТТ (sec.)	31,25 (29,87–34,11)	30,65 <sup>e</sup> (29,43–32,16)	30,4 (28,56–37,09)	29,9 (22,7–57,2)	29,55 (25–32,59)	31,45 (22,95–52,7)	32,3 (29,96–36,98)	34,3 (26,10–68,38)	27,25 (26,06–28,52)	27,85 (26,46–28,48)		
Антиромбин (%) / Antitrombin %	95,5 (92,84–100,28)	94 <sup>f</sup> (91,78–98,55)	94 (87,81–101,81)	91 (87,27–101,64)	97 (92,46–105,03)	91 (87,94–97,06)	97 (89–104,45)	98 (91,45–104,15)	109 (104,61–114,59)	106 (102,77–113,03)		

Примечание: а – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой с легким течением до ХТ; b – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой с бессимптомным течением после ХТ; с – статистически значимые различия показателей по сравнению с группой со средне-тяжелым течением после ХТ; d – статистически значимые различия показателей по сравнению с большими контрольной группы № 1 после ХТ; e – статистически значимые различия показателей по сравнению с большими контрольной группы № 1 после ХТ.  
 Note: a – statistically significant differences in indicators compared to the group with mild course before CT; b – statistically significant differences in indicators compared to the group with asymptomatic course after CT; c – statistically significant differences in indicators compared to the group with moderate-severe course after CT; d – statistically significant differences in indicators compared to with patients of control group No. 1 after CT; e – statistically significant differences in indicators compared with patients of control group No. 1 after CT.

тенденция к увеличению содержания фибриногена, однако при сравнении групп больных, перенесших COVID-19 до (Me = 0,83) и после лечения (Me = 0,4) получены статистически значимые различия только в показателе Д-димера у больных со средне-тяжелым течением  $U = 6,5$ ;  $Z = 2,2861$ ;  $p = 0,022$  в сторону уменьшения поледнего после ХТ, что может быть связано с проводимой антикоагулянтной терапией на фоне курса ХТ. Прочие показатели не имели статистически значимых различий.

При сравнении групп больных без COVID-19 (контрольная группа № 1) до (Me = 4,84) и после лечения (Me = 3,68) получены статистически значимые отличия в показателе фибриногена  $Z = 2,51566$ ;  $p = 0,0118$ . Прочие показатели не имели статистически значимых различий.

После выполнения анализа показателей свертывающей системы крови больных основной и контрольной № 1 групп после лечения, получены статистически значимые различия показателей АЧТВ в основной группе (Me = 30,65) и контрольной группе 1 (Me = 27,85)  $U = 119$ ;  $Z = 3,574$ ;  $p = 0,00035$ , показателей антитромбина в основной группе (Me = 94) и контрольной группе 1 (Me = 106)  $U = 112$ ;  $Z = 3,713$ ;

$p = 0,00021$ , показателей РФМК в основной группе (Me = 17) и контрольной группе 1 (Me = 8)  $U = 180,5$ ;  $Z = 2,356$ ;  $p = 0,018$ .

В таблицах 5 и 6 проведена оценка отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных РМЖ на фоне проводимой химиотерапии и в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 на показатели свертывающей системы крови.

В группе больных, не имевших COVID-19 в анамнезе, фибриноген до лечения был повышен у 30 % больных (6 человек), против 50 % (15 человек), перенесших COVID-19. Продукты паракоагуляции в крови онкологических больных почти всегда значительно превышают норму. В группе больных, не болевших COVID-19, до начала химиотерапевтического лечения уровень РФМК превышал норму у 55 % пациентов (11 человек), у больных, перенесших COVID-19 – у 80 % пациентов (24 человека) в основной группе и в 75 % случаев (15 человек) в контрольной группе № 2.

В подгруппах больных, у которых COVID-19 протекал с клиническими проявлениями – в легкой и средне-тяжелых формах – превышение нормы продуктов паракоагуляции до курса химиотерапии

**Таблица 5. Отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных сравниваемых групп на фоне ХТ**  
**Table 5. Deviations of indicators of the blood coagulation system from the reference values in patients of the compared groups against the background of CT**

Показатель / Indicator	Основная группа, $n = 30$ % (абс.) / Main group, $n = 30$ % (abs.)		Контрольная группа № 1, $n = 20$ % (абс.) / Control group No. 1, $n = 20$ % (abs.)		Контрольная группа № 2, $n = 20$ % (абс.) / Control group No. 2, $n = 20$ % (abs.)
	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After Chemotherapy	До ХТ / Before Chemotherapy	После ХТ / After chemotherapy	
АЧТВ (сек.) / APTT (sec.)	23,34 (7)	6,67 (2)	5 (1)	0	5 (1)
ПВ (сек.) / PT (sec.)	3,34 (1)	6,67 (2)	0	0	20 (4)
МНО / INR	6,67 (2)	10 (3)	0	5 (1)	0 (0)
ПТИ (%) / PTI (%)	3,34 (1)	13,34 (4)	5 (1)	5 (1)	50 (10)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	50 (15)	46,67 (14)	30 (6)	65 (13)	0
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100 ml)	80 (24)	83,34 (25)	55 (11)	55 (11)	75 (15)
ТВ (сек.) / TT (sec.)	30 (9)	0	25 (5)	0	0
Антитромбин (%) / Antitrombin (%)	3,34 (1)	0	10 (2)	5 (1)	5 (1)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	60 (18)	30 (9)	35 (7)	20 (4)	5 (1)
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	23,34 (7)	23,34 (7)	Нет данных / No data	Нет данных / No data	20 (4)

регистрировалось у 62,5 % больных (5 человек) и 81,82 % больных (9 человек) соответственно. Однако после проведения химиотерапии при сравнении РФМК в тех же группах не выявлено статистически значимых изменений в сравнении с исходными данными (табл. 6).

Один из важнейших показателей тромботического скрининга коагулограммы – Д-димер. У пациентов с COVID-19 его значительное повышение является результатом гиперактивного фибринолиза, связанного с плазмином. Помимо этого, повышенная концентрация Д-димера может также свидетельствовать о чрезмерном количестве внутрисосудистого полимеризованного фибрина.

В группе онкологических больных, не болевших COVID-19, число пациентов с повышенным исходным уровнем Д-димера было сравнительно небольшим – 35 % больных (7 человек) до лечения и 20 % (4 человека) – после. У пациенток, перенесших COVID-19 в бессимптомной форме, исходное превышение верхней границы нормы для Д-димера регистрировалось в 63,64 % случаев (7 человек) до лечения, после лечения – 36,4 % (4 человека).

После окончания курса химиотерапии показатель Д-димера в группе больных, перенесших COVID-19 бессимптомно, снижался, но незначительно. В группах больных, переболевших COVID-19 в легкой и средне-тяжелой форме, данный показатель снижался у больных с 62,5 % до лечения до 37,5 % после лечения, с 54,55 % до лечения до 27,28 % после лечения соответственно, однако данные статистически не значимы.

При анализе полученных результатов, во всех трех подгруппах пациентов, переболевших COVID-19, плазминоген был повышен у 23,34 % больных до начала лечения и оставался на том же уровне после лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ свертывающей системы крови больных исследуемых групп выявил, что у здоровых доноров (без РМЖ) после перенесенного COVID-19 отмечено повышение маркеров тромбинемии и, в следствии этого, повышение риска ВТЭО. После перенесенной COVID-19 отмечается отклонение маркеров тромбинемии (фибриноген, РФМК, Д-димер и др.) от референсных значений у больных исследуемых групп, однако наиболее часто встречаются и наиболее выражены данные изменения у больных с ЗНО (РМЖ). Статистически значимых различий уровня маркеров тромбинемии между пациентами в зависимости от тяжести течения перенесенного COVID-19 не выявлено как до, так и после проведенного курса ХТ. У пациентов основной группы вне зависимости от течения инфекции COVID-19 исходно были высокие показатели Д-димера и фибриногена. Всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия в терапевтической дозе надропарином кальция 0,3 мг п/к 1 раз в сутки, на фоне которой отмечалось снижение маркеров тромбообразования после проведения противоопухолевого лекарственного лечения. Учитывая стабильно неизменный, повышенный уровень плазминогена у больных, перенесших COVID-19, данный показатель может стать независи-

**Таблица 6. Отклонения показателей свертывающей системы крови от референсных значений у больных РМЖ на фоне химиотерапии в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19**

**Table 6. Deviations of indicators of the blood coagulation system from reference values in patients with breast cancer on the background of chemotherapy, depending on the severity of the COVID-19 infection**

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group, n = 30					
	Бессимптомное течение / Symptoms free flow, n = 11		Легкое течение / Light flow, n = 8		Средне-тяжелое течение / Mild flow, n = 11	
	До ХТ, % (абс.) / Before Chemotherapy % (abs.)	После ХТ, % (абс.) / after Chemotherapy % (abs.)	До ХТ, % (абс.) / Before Chemotherapy % (abs.)	После ХТ, % (абс.) / after Chemotherapy % (abs.)	До ХТ, % (абс.) / Before Chemotherapy % (abs.)	После ХТ, % (абс.) / after Chemotherapy % (abs.)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)	45,46 (5)	45,5 (5)	37,5(3)	62,5 (5)	63,64 (7)	54,55 (6)
РФМК (мг/100 мл) / SFMC (mg/100 ml)	90,9 (10)	81,8 (9)	62,5(5)	100 (8)	81,82 (9)	72,73 (8)
Д-димер (мкг/мл) / D-dimer (mcg/ml)	63,64 (7)	36,4 (4)	62,5 (5)	37,5 (3)	54,55 (6)	27,28 (3)
Плазминоген (%) / Plasminogen (%)	27,28 (3)	27,3 (3)	25(2)	37,5 (3)	18,19 (2)	9,09 (1)

мым фактором выявления тромботического риска у онкологических больных, переболевших COVID-19. Измерения уровня плазминогена могут быть важным биомаркером тяжести заболевания в дополнение к результативному D-димеру. Полученные результаты указывают на длительный период активации процессов свертывания и повышенной активности системы фибринолиза у людей, переболевших COVID-19, и не имеющих отягощенный онкоанамнез. Включение в коагулологическое исследование определения плазминогена и РФМК, являющихся неспецифическим инструментом скрининга COVID-19, показывает их чувствительность к прокоагулянтному действию SARS-CoV-2. Учитывая способность плазминогена расщеплять спайковый S белок SARS-CoV-2 в дыхательных путях при атипичной пневмонии и других коронавирусных заболеваниях, повышая вирулентность и инфекционность SARS-CoV-2, представляется целесообразным составление панели, в которую в обязательном порядке, наряду с фибриногеном, ПДФ и D-димером, было бы включено определе-

ние плазминогена в крови онкологических больных, переболевших COVID-19 для мониторинга работы системы фибринолиза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом установлено влияние COVID-19 на свертывающую систему крови у больных РМЖ, причем тяжесть перенесенной инфекции не всегда определяет выраженность коагулопатии. Несмотря на то, что больных РМЖ как правило относят к группам низкого/промежуточного риска ВТЭО, в результате проведенного исследования выявлено повышение уровня маркеров тромбинемии (фибриноген, D-димер) у пациентов с РМЖ, что отличается от установленных параметров риска ВТЭО и требует продолжения исследований. Целесообразно при наличии перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе больного ЗНО учитывать ее как дополнительный фактор риска ВТЭО для данных пациентов.

## Список источников

- Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020 Aug;40(3):264–269. <https://doi.org/10.1055/a-1178-3551>
- Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Джалилова Д. Ш., Макарова О. В. Молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи гипоксии, воспалительных и иммунных реакций. *Иммунология*. 2019;40(5):97–105. <https://doi.org/10.24411/0206-49522019-15010>
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неопластического ангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):20–23.
- Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2 Suppl):S26–34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
- Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
- Kirwan CC, Descamps T, Castle J. Circulating tumour cells and hypercoagulability: a lethal relationship in metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020 Jun;22(6):870–877. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02197-6>
- Сомонова О. В., Антух Э. А., Долгушин Б. И., Елизарова А. Л., Сакаева Д. Д., Сельчук В. Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-2):131–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>

14. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, et al. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015 Apr;21(2):155–160. <https://doi.org/10.1111/tbj.12388>
15. Ruf W, Rothmeier AS, Graf C. Targeting clotting proteins in cancer therapy – progress and challenges. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S1–7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30090-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30090-1)
16. Владимиров Л. Ю., Сторожакова А. Э., Снежко Т. А., Страхова Л. К., Абрамова Н. А., Кабанов С. Н. и др. Гормонположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. *Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):46–51. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
17. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jun;64(3):186–194. <https://doi.org/10.3322/caac.21225>
18. Выхристюк Ю. В., Ройтберг Г. Е., Дорош Ж. В., Карасева Н. В., Акобова П. А. Профилактика развития рака молочной железы. *Южно-Российский онкологический журнал / South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
19. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1404–1413. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>

### References

1. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020 Aug;40(3):264–269. <https://doi.org/10.1055/a-1178-3551>
2. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;5(6):529–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
3. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
5. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
6. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
8. Dzhaliilova DSh, Makarova OV. Molecular biological mechanisms of the relationship of hypoxia, inflammatory and immune reactions. *Immunologiya.* 2019;40(5):97–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/0206-49522019-15010>
9. Kit OI, Franciyanc EM, Dimiriadi SN, Kaplieva IV, Trepitaki LK. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and Clinical Urology.* 2015;(1):20–23. (In Russ.).
10. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2 Suppl):S26–34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>
11. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021 Mar;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
12. Kirwan CC, Descamps T, Castle J. Circulating tumour cells and hypercoagulability: a lethal relationship in metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020 Jun;22(6):870–877. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02197-6>
13. Somonova OV, Antuh EA, Dolgushin BI, Elizarova AL, Sakaeva DD, Selchuk VYu, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumours.* 2020;10(3s2-2):131–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>
14. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, et al. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015 Apr;21(2):155–160. <https://doi.org/10.1111/tbj.12388>
15. Ruf W, Rothmeier AS, Graf C. Targeting clotting proteins in cancer therapy – progress and challenges. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1:S1–7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30090-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30090-1)

16. Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):46–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-6>
17. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jun;64(3):186–194. <https://doi.org/10.3322/caac.21225>
18. Vykhristyuk YuV, Roitberg GE, Dorosh JV, Karaseva NV, Akobova RA. Preventive measures against development of breast cancer. *South Russian Journal of Cancer*. (In Russ.). 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
19. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1404–1413. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021>

#### Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Францианц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Абрамова Наталья Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>, SPIN: 1784-8819, AuthorID: 734048

Новоселова Кристина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7059-9026>, SPIN: 3492-1620, AuthorID: 734634

Мягкова Валерия Сергеевна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8795>, SPIN: 1633-8793, AuthorID: 734484

Кательницкая Оксана Васильевна ✉ – к.м.н., старший научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, AuthorID: 834607, ResearcherID: G-9110-2019, Scopus Author ID: 57215595950

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Попова Ирина Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, SPIN: 4542-1937, AuthorID: 413304

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Тихановская Наталья Михайловна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>, SPIN: 9000-4877, AuthorID: 734051

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Рядинская Людмила Алексеевна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>, SPIN: 6146-2396, AuthorID: 795116

Льянова Аза Ахметовна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487

Теплякова Мария Андреевна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>, SPIN: 5495-5264, AuthorID: 902234

Захарченко Виктория Рубеновна – биолог клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>

Гуськова Наилия Катифовна – к.б.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979, Scopus Author ID: 6506703993

#### Information about authors:

Liubov Yu. Vladimirova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Antitumor drug Therapy No. 1, Head of the Department of drug treatment of tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Natalia A. Abramova – Cand. Sci. (Med.), senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>, SPIN: 1784-8819, AuthorID: 734048

Kristina A. Novoselova – Cand. Sci. (Med.), oncologist of the department of antitumor drug therapy № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7059-9026>, SPIN: 3492-1620, AuthorID: 734634

Valeria S. Myagkova – MD, oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8481-8795>, SPIN: 1633-8793, AuthorID: 734484

Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Abramova N. A., Novoselova K. A., Myagkova V. S., Katelnitskaya O. V.<sup>✉</sup>, Storozhakova A. E., Popova I. L., Kabanov S. N., Tikhonovskaya N. M., Kalabanova E. A., Ryadinskaya L. A., Lyanova A. A., Teplyakova M. A., Zakharchenko V. R., Guskova N. K. / Blood coagulation system state in breast cancer patients that recovered from coronavirus infection after undergoing antitumor medical treatment

Oksana V. Katelnitskaya ✉ – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of General Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7777-9943>, SPIN: 6459-0334, Researcher ID: G-9110-2019, Scopus Author ID: 57215595950

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of antitumor drug therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Irina L. Popova – Cand. Sci. (Med.), senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, SPIN: 4542-1937, AuthorID: 413304

Sergey N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), doctor of the department of antitumor drug therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Natalia M. Tikhonovskaya – MD, oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>, SPIN: 9000-4877, AuthorID: 734051

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Lyudmila A. Ryadinskaya – Cand. Sci. (Med.), oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>, SPIN: 6146-2396, AuthorID: 795116

Aza A. Lyanova – Cand. Sci. (Med.), oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, SPIN: 5292-6017, AuthorID: 734487

Maria A. Teplyakova – MD, oncologist of the Department of antitumor drug therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>, SPIN: 5495-5264, AuthorID: 902234

Viktoria R. Zakharchenko – biologist of the clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0245-6258>

Nailya K. Guskova – Cand. Sci. (Biol.), head of the clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979, Scopus Author ID: 6506703993

#### Вклад авторов:

Владимирова Л. Ю. – научное руководство, концепция исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;  
Франциянец Е. М. – концепция исследования, доработка текста, итоговые выводы;  
Абрамова Н. А. – анализ и интерпретация результатов;  
Новоселова К. А. – научное редактирование;  
Мягкова В. С. – редактирование рукописи, оформление библиографии;  
Кательницкая О. В. – научное редактирование;  
Сторожакова А. Э. – научное редактирование;  
Попова И. Л. – анализ и интерпретация результатов;  
Кабанов С. Н. – научное редактирование;  
Тихоновская Н. М. – научное редактирование;  
Калабанова Е. А. – анализ и интерпретация результатов;  
Рядинская Л. А. – анализ и интерпретация результатов;  
Льянова А. А. – анализ и интерпретация результатов;  
Теплякова М. А. – анализ и интерпретация результатов;  
Захарченко В. Р. – постановка анализов, анализ и интерпретация результатов;  
Гуськова Н. К. – научное редактирование, анализ и интерпретация результатов.

#### Authors contribution:

Vladimirova L. Yu. – scientific guidance, research concept, manuscript writing, final conclusions;  
Frantsiyants E. M. – research concept, text editing, final conclusions;  
Abramova N. A. – analysis and interpretation of results;  
Novoselova K. A. – scientific editing;  
Myagkova V. S. – manuscript editing, preparation of references;  
Katelnitskaya O. V. – scientific editing;  
Storozhakova A. E. – scientific editing;  
Popova I. L. – analysis and interpretation of results;  
Kabanov S. N. – scientific editing;  
Tikhonovskaya N. M. – scientific editing;  
Kalabanova E. A. – analysis and interpretation of results;  
Ryadinskaya L. A. – analysis and interpretation of results;  
Lyanova A. A. – analysis and interpretation of results;  
Teplyakova M. A. – analysis and interpretation of results;  
Zakharchenko V. R. – testing, analysis and interpretation of results;  
Guskova N. K. – scientific editing; analysis and interpretation of results.