

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр  
теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской  
академии наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и  
иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

*На правах рукописи*

Бовт Елизавета Андреевна

**Сравнительная эффективность лабораторного контроля  
гемостаза при коагулопатии, вызванной COVID-19**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,

профессор А.Г. Румянцев

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Система гемостаза .....	14
1.2 Плазменное свертывание крови .....	18
1.3 Ингибиторы свертывания .....	21
1.4 Влияние COVID-19 на гемостаз и форменные элементы крови: тромбоциты и эритроциты .....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	35
2.1 Материалы .....	35
2.2 Дизайн исследования .....	36
2.3 Пациенты .....	39
2.4 Стандартные тесты гемостаза .....	42
2.5 Тромбоэластография .....	42
2.6 Тромбодинамика .....	45
2.7 Статистический анализ данных .....	48
2.8 Демографические данные пациентов .....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	54
3.1 Оценка состояния гемостаза у пациентов с COVID-19 стандартными коагулологическими тестами в процессе лечения .....	54
3.2 Динамика D-димера в процессе лечения пациентов с COVID-19 и зависимость частоты тромботических осложнений от его уровня .....	65
3.3 Динамика тромбоцитов .....	71
3.4 Динамика других гематологических показателей .....	76
3.5 Анализ тромбоэластографии в группах пациентов .....	80
3.6 Анализ тромбодинамики в группах пациентов с COVID-19 .....	86
3.7 Сравнение результатов тромбодинамики с ТЭГ .....	96
3.8 Предиктивность метода тромбодинамики в прогнозировании вероятности тромбозов у пациентов с COVID-19 .....	97

3.9	Анализ эффективности антикоагулянтной терапии по различным маркерам гемостаза .....	103
4	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
4.1	Итоги выполнения диссертационной работы .....	114
4.2	Перспективы развития темы исследования .....	115
	ВЫВОДЫ.....	117
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
	БЛАГОДАРНОСТИ.....	155

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, впервые выявлена в декабре 2019 года в Китайской Народной Республике в городе Ухане. 11 марта 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку коронавирусной инфекции пандемией. Официально зафиксировано более 6,5 миллионов смертей от коронавируса к 2023 году, но ученые полагают, что реальное число жертв может быть в 2-2,5 раза выше официальных данных. Одной из главных медицинских проблем, связанных с COVID-19, является тяжелая интерстициальная пневмония, которая приводит к серьезным осложнениям и даже смертельному исходу. В основе острого повреждения легких лежит микротромбоваскулит и воспалительная реакция, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью, в наиболее тяжелых случаях прогрессирующей вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), цитокинового шторма, полиорганной недостаточности (ПОН) [1,2] и серьезных нарушений системы свертывания крови, которые клинически проявляются в виде тромбозов, тромбоэмболий легочных артерий (ТЭЛА) и различных проявлений тромбогеморрагического синдрома [3–7].

Течение инфекции приводит к изменениям в системе свертывания крови, которые в итоге приводят к гиперкоагуляции. На данный момент патогенез развития гиперкоагуляции при COVID-19 изучен не полно [8,9]. В связи с этим экспертами Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) и Министерством здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) были опубликованы рекомендации по профилактике и терапии коагулопатии при COVID-19 нефракционированным (НФГ) и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) под контролем активированного частичного тромбопластинового

времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), определения фибриногена и D-димера [10,11].

В ходе различных исследований [12,13] было установлено, что стандартные коагулологические тесты недостаточно информативны для оценки гемостаза у больных COVID-19. Так, большинство пациентов при поступлении в стационар имеют нормальные показатели АЧТВ и небольшое удлинение ПВ. Концентрация фибриногена, в том числе как белка острой фазы воспаления, не является фактором прогноза и определения группы риска больных, т.к. его концентрация одинаково высока для всех групп пациентов. Единственным показателем, связанным с тяжестью течения COVID-19 и вероятностью летального исхода, является D-димер [14–16], однако, из-за его низкой специфичности он не может использоваться в качестве индикатора развивающихся тромботических осложнений, так как одновременно может быть маркером лизиса фибринового сгустка, внутрисосудистых тромбов, а также повышаться неспецифически при наличии ряда других заболеваний, таких как печеночные или почечные нарушения, травмы, диабет или беременность. Кроме этого, тесты АЧТВ и ПВ не фиксируют изменения состояния свертывающей системы в процессе гепаринотерапии, поскольку большинство измерений продолжают оставаться в области нормокоагуляции, что говорит о том, что стандартные клоттинговые методы не могут оценить истинное состояние гемостаза у больных COVID-19 как на входе в отделение, так и во время гепаринотерапии.

В современной медицинской практике все чаще используются более чувствительные интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбоэластография (ТЭГ) [17,18] и тромбодинамика (ТД) [19,20], в том числе для контроля гепаринотерапии. Эти тесты позволяют более объективно оценить сложный динамический процесс свертывания крови и более точно отразить его течение *in vivo*. Результаты исследования на основе таких методов

могут помочь в принятии решений о назначении антикоагулянтной терапии и лечении при тромбоэмболических осложнениях, включая ТЭЛА и другие проявления диссеминированного (ДВС) и локализованного (ЛВС) внутрисосудистого свертывания, развитии коагулопатии потребления на фоне стандартизированной гепаринотерапии.

### **Степень разработанности темы**

Система гемостаза играет важную роль в поддержании гемодинамической стабильности организма, однако, при нарушениях в ее работе могут возникать различные осложнения, включая тромбозы, кровоизлияния и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Согласно данным морфологических исследований, проведенных на материале аутопсийных образцов умерших от COVID-19, 40-60% летальных исходов сопровождается тромбоэмболическими изменениями в легочной ткани [21–23]. Эндотелиальная дисфункция считается одним из механизмов, приводящих к повышенной свертываемости крови при COVID-19 [24,25]. В работе Varga et al. [26] с помощью электронной микроскопии были изучены образцы эндотелиальной ткани умерших пациентов с COVID-19, в которых обнаружены элементы вируса, повреждения эндотелиоцитов и признаки COVID-19-ассоциированного эндотелиита. Это свидетельствует о повреждении стенки кровеносных сосудов, которое также способствует увеличению свертываемости крови.

Вследствие высокой частоты тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 были выпущены международные и российские клинические рекомендации, которые указывают на необходимость использования антикоагулянтной терапии для профилактики и терапии коагулопатий у этих пациентов. В некоторых работах показано, что применение антикоагулянтов у тяжелых пациентов связано со снижением летальности [2,27].

Другие многочисленные исследования показали, что стандартные клоттинговые тесты не могут оценить истинное состояние гемостаза в случаях его нарушения, в том числе и у больных COVID-19. У большинства пациентов показатели АЧТВ, ПВ и международное нормализованное отношение (МНО) в среднем находятся в области нормокоагуляции [8,9,28] как на входе в отделение, так и во время антикоагулянтной терапии, и только у тяжелых пациентов наблюдается сдвиг в сторону гипокоагуляции [29,30], что скорее всего более отражает наличие антикоагулянтной терапии [31], чем состояния системы свертывания у пациента. Поэтому актуальным остается необходимость в изучении динамики функционирования системы гемостаза у пациентов с COVID-19 с помощью более чувствительных к гипер-, гипокоагуляции и эффекту антикоагулянтной терапии интегральных методов тромбодинамики и тромбоэластографии.

Результаты данного исследования могут иметь практическое значение для улучшения диагностики, лечения и профилактики тромбгеморрагических нарушений у пациентов с COVID-19. Определение эффективной дозировки антикоагулянтов и методов контроля за состоянием системы гемостаза может повысить эффективность лечения и уменьшить риск развития тромбозов и кровоизлияний. Таким образом, наше исследование важно для разработки более эффективных стратегий профилактики и лечения тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Оно позволит уточнить критерии оценки состояния гемостаза у этих пациентов и определить наиболее информативные методы диагностики и коррекции гемостаза.

### **Цель работы**

Провести сравнительную оценку лабораторных показателей системы гемостаза у больных COVID-19 в динамике и определить эффективность их применения для контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким

риском развития тромбогеморрагических осложнений, в том числе с тяжелым течением вирусной инфекции.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние системы гемостаза у пациентов с COVID-19 при госпитализации и в динамике заболевания с помощью стандартных коагулологических тестов и интегральных тестов тромбодинамики и тромбоэластографии.

2. Провести анализ лабораторных тестов оценки системы гемостаза в динамике с клинической тяжестью состояния пациентов и исходами заболевания.

3. Сравнить предиктивную способность различных тестов гемостаза в отношении неблагоприятного течения заболевания.

4. Оценить эффективность лабораторного контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 по различным маркерам гемостаза.

5. Определить возможности интегральных методов оценки гемостаза в контроле неэффективной антикоагулянтной терапии у больных COVID-19.

### **Научная новизна**

В России впервые проведено многоцентровое исследование динамики гемостаза у пациентов с COVID-19 и выполнен сравнительный анализ информативности и клинической значимости как стандартных, так и интегральных коагулологических лабораторных тестов.

В данном исследовании впервые оценена чувствительность метода тромбодинамики к гиперкоагуляции, вызванной COVID-19, и эффективность применения этого метода для контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений, что может быть полезным для разработки оптимальной схемы лечения.

Установлено, что стандартные коагулологические тесты и показатели АЧТВ, ПВ и МНО не смогли выявить гиперкоагуляцию, вызванную COVID-19, и не показывали никаких изменений, связанных с началом проведения тромбопрофилактики.

Установлено, что D-димер является надежным показателем гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, но изменения в его уровне происходят медленно и могут не отражать текущее состояние свертывания крови.

Тромбодинамика и тромбоэластография оказались самыми чувствительными к гиперкоагуляции методами. Анализ параметров этих методов показал, что состояние гиперкоагуляции плазмы наблюдается у 80% госпитализированных пациентов с COVID-19.

Измерения тромбодинамики и тромбоэластографии также регистрируют эффект от начала тромбопрофилактики. По данным тромбодинамики, уже на вторые-четвертые сутки госпитализации большинство пациентов (71,3%) не имели признаков гиперкоагуляции плазмы. По параметрам ТЭГ наблюдается аналогичный, но немного менее выраженный эффект для 60-70% пациентов.

По результатам ТЭГ и тромбодинамики выявлена группа пациентов, которая не отвечает на антикоагулянтную терапию, что является основанием для принятия клинических решений по ревизии антикоагулянтной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые в России было проведено многоцентровое исследование для изучения динамики гемостаза у пациентов с COVID-19, включая анализ и сравнение информативности стандартных коагулологических лабораторных тестов и интегральных тестов тромбодинамики и тромбоэластографии.

Полученные в ходе работы результаты могут быть использованы в клинической практике для выбора наиболее эффективных методов диагностики и контроля состояния гемостаза у пациентов с COVID-19, а также

для оптимизации терапии и профилактики тромбогеморрагических осложнений у этих пациентов.

Исследование подтвердило необходимость проведения интегральных тестов гемостаза в дополнение к стандартным коагулологическим тестам для оценки состояния системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Интегральные тесты демонстрируют выраженную гиперкоагуляцию у большинства пациентов при поступлении в стационар и позволяют выявить группу пациентов, для которых проводимая терапия неэффективна.

Также результаты исследования могут быть использованы для прогноза развития тромбогеморрагических осложнений у пациентов с COVID-19. Информация о том, какие тесты гемостаза лучше всего предсказывают неблагоприятное течение заболевания, может быть использована для ранней диагностики и профилактики этих осложнений.

#### **Методология и методы исследования**

Методология работы была построена таким образом, чтобы максимально эффективно достичь основной цели исследования и решения поставленных задач. Для исследования образцов плазмы пациентов с COVID-19 были использованы стандартные коагулологические и интегральные методы оценки гемостаза. В качестве одного из интегральных методов для характеристики исследуемых образцов плазмы был использован метод тромбодинамики. Этот метод представляет собой моделирование области поврежденного сосуда, где кровь взаимодействует с активаторами свертывания. Регистрируются параметры, такие как скорость автоволнового роста фибринового сгустка и время задержки роста, что позволяет объективно оценить процесс свертывания крови. Многие исследования в лабораториях по всему миру показали, что этот метод дает более чувствительную и объективную оценку состояния системы, чем простое сочетание стандартных

тестов гемостаза. Все полученные результаты были статистически обработаны с помощью пакета программ R.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Стандартные коагулологические тесты не чувствительны к гиперкоагуляции и не реагируют на проведение антикоагулянтной терапии и тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19.

2. Интегральные методы оценки состояния гемостаза (тромбоэластография и тромбодинамика) способны обнаружить гиперкоагуляцию у большинства пациентов с COVID-19 при поступлении в клинику и позволяют оценить эффективность антикоагулянтной терапии и тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19.

3. Метод тромбодинамики позволяет обнаружить дозозависимый эффект антикоагулянтной терапии и предел дозировки антикоагулянта, при котором достигается максимальный эффект в снижении скорости роста сгустка в плазме.

### **Личный вклад автора**

Работа на всех этапах научно-исследовательского процесса: выполнение экспериментальных исследований состояния гемостаза у больных с COVID-19 методом тромбодинамики, получение исходных данных, статистическая обработка и анализ данных пациентов полученных с помощью классических и интегральных тестов, написание статей и тезисов конференций по материалам диссертации осуществлялись лично автором и при его непосредственном участии.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных на их основании выводов обеспечены использованием общепринятых современных методов исследования (стандартные тесты коагулограммы, интегральные тесты гемостаза, статистическая обработка результатов).

Использование проверенных и калиброванных инструментов измерения гарантирует уровень точности полученных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается их согласованностью с ранее опубликованными в литературе результатами и внутренней самосогласованностью.

### **Апробация и внедрение результатов**

Результаты работы были представлены на International Conference of Systems Biology and Systems Physiology: Regulation of Biological Networks, Moscow, December 7-9, 2020 (Москва, Россия) (1 доклад); на Hybrid International Conference of Systems Biology and Systems Physiology: Regulation of Biological Networks, dedicated to 75th anniversary of Fazly Ataullakhanov, Moscow, August 25-27, 2021 (Москва, Россия) (2 доклада).

Результаты диссертации внедрены и используются в работе исследовательской лаборатории ООО «Гемакор», клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также в работе научного семинара лаборатории молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН ЦТП ФХФ РАН.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 2 статьи – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 2 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические системы.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и включает введение, литературный обзор (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), результаты и обсуждение (глава 3), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и обозначений, список

цитированной литературы (182 библиографических ссылки), а также благодарности. Работа содержит 32 рисунка и 15 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Система гемостаза

У здорового человека с неповрежденной сосудистой системой поддерживается беспрепятственный кровоток, а растворимые и клеточные компоненты крови сбалансированы для поддержания текучести крови, но при этом готовы к быстрой и эффективной реакции на травму сосудов [32,33]. Этот баланс сложен и многослоен, и на него могут влиять различные факторы, такие как наследственные полиморфизмы [34,35], воспалительные процессы [36,37], злокачественные новообразования [38,39], сосудистые повреждения [40], хирургическое вмешательство или воздействие лекарств [41–44], и поэтому организму крайне необходимо обеспечить эффективную защиту как от чрезмерного кровотечения после сосудистой травмы, так и от рисков тромботических осложнений под влиянием разных факторов.

Большинство многоклеточных организмов развили гемостатические механизмы, предотвращающие потерю жидкости и способствующие восстановлению кровеносных сосудов после травм [45]. У позвоночных свертывание крови включает как клетки (тромбоциты у млекопитающих), так и высококонсервативный каскад протеазных реакций, которые образуют петли положительной и отрицательной обратной связи, и в конечном итоге приводят к катализируемому тромбином превращению растворимого белка плазмы, фибриногена, в нерастворимый полимерный фибриновый сгусток. Гемостаз у позвоночных уравнивается рядом важных естественных антикоагулянтных путей [46]. У человека в процессе свертывания крови участвует более двух десятков внеклеточных белков, почти половина из которых являются членами семейства сериновых протеаз [47]. Основная функция системы гемостаза – это остановка кровотечений после повреждения

сосуда и поддержание целостности стенки кровеносных сосудов. Помимо основной функции существуют еще и регуляторные: система фибринолиза, которая расщепляет фибрин – основной компонент тромба, чтобы предотвратить избыточное свертывание крови и сохранять текучесть крови; инициация иммунного ответа; начало восстановления повреждения [48].

Механизмы гемостаза принято разделять на первичный (сосудисто-тромбоцитарный), обусловленный активацией и дальнейшей адгезией, и агрегацией тромбоцитов в месте повреждения сосуда, и вторичный (плазменный), обеспечивающий формирование непроницаемого для жидкости тромба за счет образования гелеобразного трехмерного белкового сетчатого полимера – фибрина. К первичному гемостазу относится взаимодействие тромбоцитов, коллагена и фактора фон Виллебранда (vWF), представленного различными мультимерными формами этого белка, ответственными за рекрутирование и активацию тромбоцитов в месте повреждения сосудов [49].

Когда стенки сосудов повреждены, обнажается субэндотелиальный коллаген и vWF. Возникает вазоконстрикция (сужение сосудов), что дает тромбоцитам больше возможностей прикрепляться к экспонированным белкам через два основных комплекса рецепторов тромбоцитов: GP (гликопротеин) Ia / IIa (связывание с коллагеном) или GP Ib / IX / V (связывание с vWF) [50]. В результате повреждения сосудистой стенки, на ней экспрессируются маркеры и активаторы свертывания, а также открывается доступ к веществам, активирующим и участвующим в свертывании крови (тканевый фактор (TF), vWF, коллаген, оксид азота, эндотелины, ангиотензин и др.) [48]. Следом происходит активация тромбоцитов, в результате чего они изменяют свою конформацию, секретируя различные про- и антикоагулянтные соединения, принимающие участие в свертывании [51]. Некоторые активаторы тромбоцитов выделяются из поврежденной сосудистой стенки (коллаген,

адреналин), другие производят сами тромбоциты (тромбоксан А<sub>2</sub>, АДФ, серотонин) или присутствуют в плазме (тромбин, vWF) [52].

Для нормального функционирования свертывания крови необходимо, чтобы количество тромбоцитов в крови находилось в определенном диапазоне, который обычно составляет 150-450 тысяч/мкл. Поддержание этого количества является важным фактором для их основной гемостазной функции. В тромбоцитах содержатся разные факторы свертывания, белки и элементы (фактор V свертывания, фибриноген, vWF, тромбоксан А<sub>2</sub>, ионы Ca<sup>2+</sup>, тромбомодулин и др.). Они также выполняют транспортную функцию, перенося ферменты, АДФ, серотонин и другие молекулы. Кроме того, они могут участвовать в фагоцитозе, что является частью иммунной функции. Еще одной важной функцией тромбоцитов является стимуляция регенерации тканей за счет их фактора роста, который способствует росту эндотелиальных и мышечных клеток в стенке сосудов. Тромбоциты происходят из гигантских клеток костного мозга – мегакариоцитов. Мегакариоциты являются крупными многоядерными клетками, которые созревают в костном мозге из миелоидных предшественников. Когда мегакариоцит достигает зрелости, он выделяет множество отростков – цитоплазматических нитей, которые проходят через капилляры костного мозга и выходят в сосудистую систему. По мере того, как нити цитоплазмы выходят в кровь, они отщепляются от мегакариоцита и образуют отдельные клетки – тромбоциты. Один мегакариоцит может породить до нескольких тысяч тромбоцитов. После того, как тромбоциты выходят в кровоток, они могут циркулировать в крови от 7 до 10 дней, после чего они разрушаются в печени, легких и селезенке клетками макрофагальной системы [53,54].

Первичный гемостаз запускается наиболее быстро, сразу после повреждения сосуда в течение 1-3 минут, с дальнейшим формированием агрегата тромбоцитов в месте повреждения, в то время как для активации

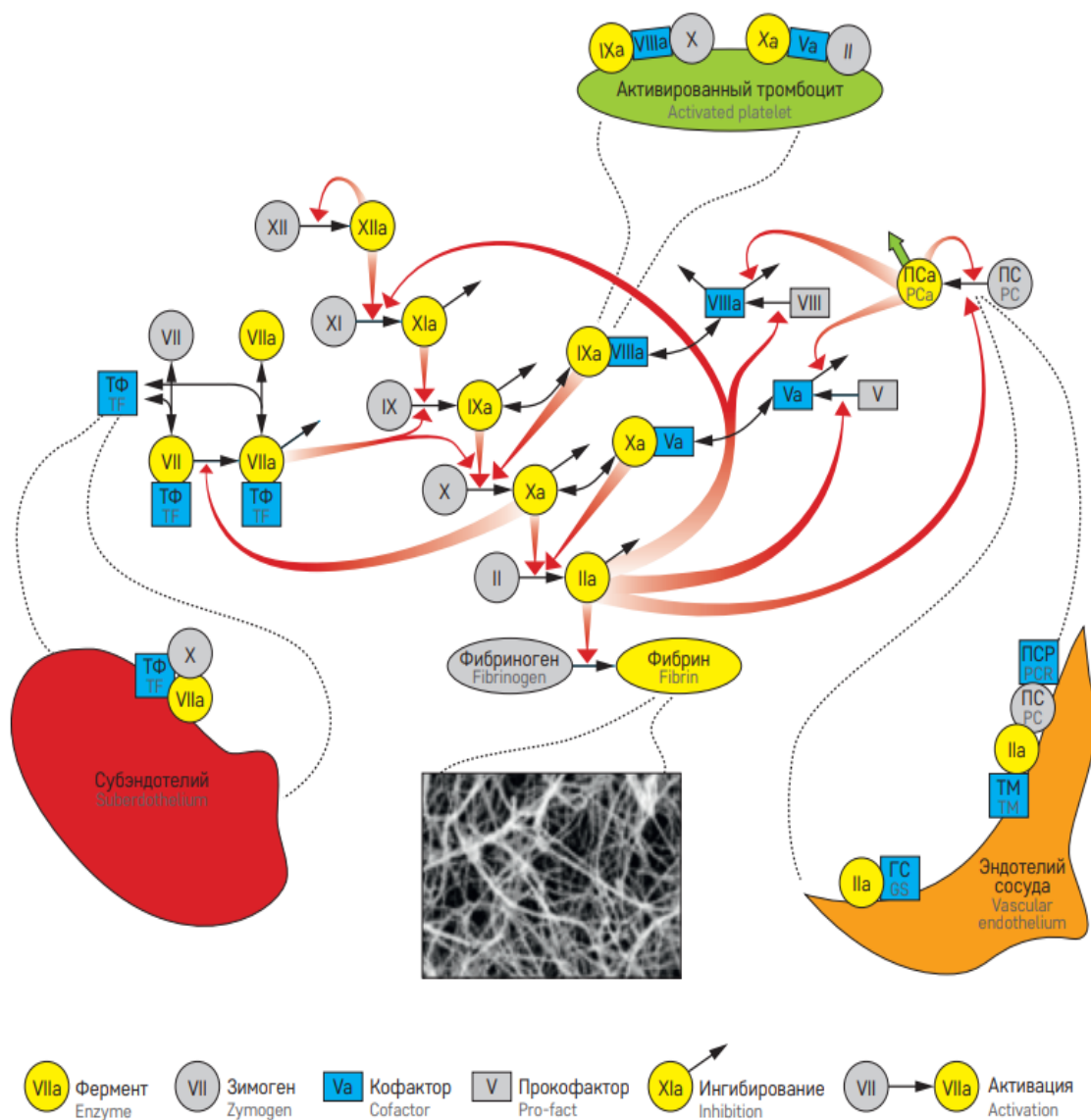
вторичного гемостаза потребуются уже около 10 минут [55]. Эти два механизма свертывания крови дополняют друг друга и тесно взаимодействуют. В нормальных условиях эндотелиальные клетки обеспечивают атромбогенную поверхность, которая не позволяет тромбоцитам или другим клеткам крови адгезировать и не активирует каскад коагуляции. В гемостазе эндотелий играет важную роль и выполняет несколько различных функций. Преобладающим мнением является то, что основной функцией эндотелиоцитов является производство вазопротективных и тромборезистентных молекул. Некоторые молекулы вырабатываются конститутивно, а другие – в ответ на стимулы. Некоторые молекулы экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов, а другие высвобождаются. Физиологически важные молекулы, подавляющие активацию тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой, включают простаглицлин (PGI<sub>2</sub>), оксид азота (NO) и экто-аденозиндифосфатазу (ADPase). ADPase экспрессируется на поверхности клеток, тогда как PGI<sub>2</sub> и NO выделяются и действуют пара-кринно. Молекулы, контролируемые свертывание крови, включают экспрессированный на поверхности сосуда тромбомодулин, гепариноподобные молекулы, фактор фон Виллебранда, белок S и ингибитор пути тканевого фактора. Эндотелиоциты синтезируют и выделяют тканевой плазминогенный активатор (tPA) и урокиназный тип плазминогенного активатора для стимуляции фибринолиза [56]. Эндотелий обеспечивает баланс между генерацией и инактивацией тромбина. В то время как традиционно активированные тромбоциты считались основной биологической поверхностью для генерации тромбина, последние данные свидетельствуют о том, что эндотелий является источником фосфолипидов для генерации тромбина для последующего образования фибрина. Интересно, что эндотелий также является основным инактиватором тромбина и имеет несколько ключевых функций, которые определяют судьбу тромбина и фибрина. Эти процессы тесно переплетены, и

нарушение любого из них нарушает гомеостаз гемостаза. Иногда это происходит быстро и вызывает острое нарушение гемостаза, однако нередко медленное нарушение функции эндотелия лежит в основе тромбоза, осложняющего несколько заболеваний [57]. Эндотелиальные клетки демонстрируют выраженную фенотипическую гетерогенность. Таким образом, их вклад в гемостаз варьируется от одного сосудистого русла к другому, участвуя в его регуляции, росте клеток, воспалении, тромбозе и гемостазе [11]. Важно отметить, что вазоконстрикция может обеспечить остановку кровотечения только в малых сосудах, тогда как в более крупных сосудах существенного сужения не происходит. Также стоит отметить, что тромбоцитарное свертывание наиболее эффективно происходит в сосудах с быстрым течением, которое способно обеспечить эффективную доставку тромбоцитов к месту повреждения и их адгезию. Только после этого тромбоциты формируют агрегат, который затем «прорастает» фибриновой сеткой. В отличие от сосудисто-тромбоцитарной, плазменная система свертывания лучше функционирует при медленном потоке, поскольку при быстром течении поток вымывает активные ферменты, что является помехой для формирования фибрина. Таким образом, для плазменной системы свертывания медленный поток крови является наиболее благоприятным условием для формирования непроницаемого тромба.

## **1.2 Плазменное свертывание крови**

Система плазменного звена свертывания регулируется каскадом сериновых протеаз путем последовательной активации через протеолитическое расщепление (рисунок 1), который завершается

формированием фибринового сгустка посредством расщепления фибриногена тромбином [58].



**Рисунок 1** – Основные реакции плазменной системы свертывания крови. Адаптировано из [59].

Выделяют два основных способа инициировать свертывание крови: внешний путь (путь тканевого фактора) и внутренний (контактный) [59]. Внешний путь запускается в результате попадания в кровоток в месте повреждения сосуда трансмембранного белка – тканевого фактора (TF),

который в норме отсутствует на клетках крови и эндотелии. Тканевой фактор может напрямую активировать фактор VII и инициировать каскад коагуляции на поверхности активированных тромбоцитов с открытыми фосфолипидами, особенно фосфатидилсерином, где факторы свертывания крови связываются и активируются. На стадии инициации TF связывает активированный VIIa, который циркулирует в небольших количествах (1–2% от общего количества VII) в плазме. Связывание TF и фактора VIIa формирует комплекс, который обладает гораздо большей способностью активировать фактор X, чем фактор VIIa в отдельности. Комплекс TF-VIIa – внешняя теназа, активирует IX и X факторы, что приводит к запуску свертывания по внешнему пути [60].

Активация фактора X является ключевым этапом в механизме коагуляции. Активация фактора X может происходить как через внутренний, так и через внешний путь. Помимо того, что X фактор активируется комплексом внешней теназы, он активируется фактором IXa, который в свою очередь также может активироваться внешней теназой. Фактор Xa активирует протромбин, и образующийся тромбин активируют кофакторы V и VIII, которые на фосфолипидной поверхности собираются в комплексы VIIIa-IXa – внутреннюю теназу и Xa-Va – протромбиназу, обеспечивая возрастание ферментативной активности свободных факторов на несколько порядков (эта часть реакций, обеспечивающая производство тромбина, называется общим путем). Эти комплексы активируют соответственно фактор X и протромбин. Комплекс теназ тщательно регулируется, чтобы предотвратить чрезмерное образование сгустков. Активность комплекса теназ регулируется различными белками, включая ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), антитромбин III (АТIII) и активированный протеин С (APC). Получившийся в результате тромбин активирует фибриноген, который полимеризуется с образованием фибринового сгустка. Для работы большинства упомянутых ферментативных комплексов необходимо наличие

отрицательно заряженных фосфолипидных мембран. В организме источником таких мембран выступают активированные тромбоциты, микровезикулы и липопротеины плазмы крови [59].

### 1.3 Ингибиторы свертывания

Существует ряд механизмов, гарантирующих, что образование фибринового сгустка будет ограничено участком повреждения, и сгусток не сможет бесконечно разрастаться. Во-первых, это ряд белков, которые связываются с ферментами каскада свертывания и инактивируют их. Одним из таких ингибиторов является ингибитор пути тканевого фактора, который связывается с комплексом TF-VIIa и фактором Ха, таким образом ингибируя каждый из них, так что дальнейшее распространение коагуляции зависит от небольшого количества тромбина, образовавшегося во время инициации, достаточного для активации внутреннего пути [61,62].

Основным физиологическим инактиватором тромбина является антитромбин III (АТIII), который принадлежит к серпиновой группе белков [63]. Он связывается с тромбином, образуя неактивный комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ), который впоследствии выводится из кровотока печенью. Этот процесс ускоряется в 2000 раз в присутствии гепарина, который вызывает конформационные изменения и ускоряет связывание АТIII с тромбином. АТIII отвечает примерно за 60% тромбин-инактивирующей способности плазмы; остальное обеспечивается кофактором гепарина II и менее специфическими ингибиторами, такими как  $\alpha$ 2-макроглобулин. АТIII также способен инактивировать факторы Ха, IXa, XIa и XIIa, но в меньшей степени, чем тромбин [64].

По мере того, как тромбин диффундирует от области повреждения, он связывается с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток. Оставаясь доступным для связывания с АТШ, тромбин, связанный с тромбомодулином, больше не расщепляет фибриноген. Теперь комплекс тромбин-тромбомодулин выступает в качестве субстрата для протеина С с последующей его активацией до APC. Протеин С – это витамин К-зависимый зимоген сериновой протеазы плазмы, действует, ограничивая и останавливая коагуляцию за счет инактивации факторов Va и VIIIa. Это действие дополнительно усиливается его кофактором, протеином S, который не требует предварительной активации [65,66]. Впоследствии активированный Протеин С инактивируется собственным специфическим ингибитором.

Фактор VIIa является единственной сериновой протеазой в системе свертывания крови, которая не ингибируется АТШ и РС. Для его ингибирования существует специализированный белок – ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Один из доменов TFPI связывается с фактором Ха, что позволяет комплексу через петлю отрицательной обратной связи инактивировать внешнюю теназу TF-VIIa, при которой увеличение концентрации активного фактора Ха приводит к остановке работы внешней теназы, что в свою очередь приводит к уменьшению продукции фактора Ха [67].

#### **1.4 Влияние COVID-19 на гемостаз и форменные элементы крови: тромбоциты и эритроциты**

Новая коронавирусная инфекция (в настоящее время классифицируемая как COVID-19), впервые выявленная в декабре 2019 года в Ухане, Китайская Народная Республика, распространилась по всему миру и способствовала

значительному росту смертности, и уже 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, пандемией. По состоянию на декабрь 2021 года ВОЗ определила пять вариантов вируса SARS-CoV-2, вызывающие беспокойство — альфа (линия B.1.1.7), бета (линия B.1.351), гамма (линия P.1), дельта (линия B.1.617) и Omicron (линия B.1.1.529) [68]. Некоторые из этих вариантов обладают более высокой трансмиссибельностью, устойчивостью к иммунитету и более высокой патогенностью. Например, мутация N501Y в гене S-белка Альфа-варианта повышает эффективность передачи вируса, а мутация гена E484K S-белка вариантов Бета- и Гамма- обладают сильной устойчивостью к нейтрализующим антителам, вызванным вакцинацией и естественной инфекцией SARS-CoV-2 [69–73]. Дельта-вариант более патогенен, чем ранний пандемический вирус с мутацией D614G в модели хомяков, а Омикрон менее патогенен, чем Дельта [74,75].

SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным и аэрозольным путем, а средний период инкубации заболевания составляет 4-5 дней до появления первых симптомов [76,77]. Хотя бывают случаи бессимптомного течения заболевания, у большинства пациентов наблюдаются легкие или умеренные респираторные симптомы, такие как кашель, лихорадка, головная боль, миалгия и диарея. Пожилой возраст, ожирение и мужской пол являются общепризнанными факторами риска развития тяжелой формы COVID-19 [78,79]. Распространенными сопутствующими заболеваниями являются артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, диабет, почечная недостаточность и хронические заболевания легких [80,81]. Примерно у 20% пациентов быстро развивается тяжелое состояние, сопровождающееся одышкой и гипоксемией. Дыхательная недостаточность развивается у пациентов с тяжелой формой COVID-19 уже через несколько дней после начала одышки и гипоксемии. Такие пациенты обычно

соответствуют критериям острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который характеризуется тяжелой гипоксемией и атипичной интерстициальной двусторонней пневмонией, возникающей в течение недели [82–84]. ОРДС – это форма повреждения легких, которая характеризуется воспалением, прониканием плазмы в легочную сосудистую систему и, следовательно, потерей аэрированной легочной ткани. Гипервоспалительная реакция сопровождается высвобождением противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-8 и TNF, и повышенных концентраций воспалительных маркеров, включая D-димер, ферритин и С-реактивный белок. Уровни IL-6, IL-8 и TNF в сыворотке крови в момент госпитализации являются сильными и независимыми предикторами выживаемости пациента. Одной из основных причин смерти при COVID-19 является прогрессирующая дыхательная недостаточность [85,86]. В то же время у пациентов с COVID-19 одной из причин снижения транспорта кислорода к органам и тканям, может быть, ухудшение реологических свойств крови: вязкость крови [87,88], способность эритроцитов к агрегации [87,88], деформируемость эритроцитов [88–91], а также их форма [89,91]. В этих работах было показано, что вязкость крови и агрегация эритроцитов увеличиваются у пациентов с COVID-19. Важным параметром с точки зрения реологии крови является способность эритроцитов к деформации, так как ухудшение деформируемости приводит к снижению способности эритроцитов проходить через узкие капилляры и выполнять свою газотранспортную функцию. Это, в свою очередь, может усугубить острую дыхательную недостаточность, часто наблюдаемую при COVID-19. В работах [89,91] авторы объясняют снижение деформируемости эритроцитов у больных тем, что окислительный стресс, имеющийся у больных, поражает эритроциты, приводя к изменению липидного состава мембран, фрагментации мембранных белков и метаболическим нарушениям эритроцитов. Для определения влияния

нарушения фильтруемости эритроцитов на тяжесть заболевания и его исход, исследовали изменение фильтруемости эритроцитов у больных COVID-19 в динамике [90]. Было показано, что средняя фильтруемость в группе больных снижена по сравнению с аналогичной фильтруемостью в группе здоровых доноров, причем это снижение тем больше, чем выше тяжесть заболевания. Показано, что уровень фильтруемости  $\leq 0,65$  свидетельствует о высокой вероятности неблагоприятного прогноза. Изменение фильтруемости в течение заболевания также отличалось в группах больных, выздоровевших и умерших после COVID-19. В группе умерших чаще всего наблюдалось снижение фильтруемости на протяжении всего пребывания в стационаре, тогда как в группе выздоровевших такое снижение либо отсутствовало вовсе, либо было очень незначительным. Таким образом, достаточно высокая скорость снижения фильтруемости эритроцитов в течение заболевания может быть прогностическим фактором неблагоприятного исхода заболевания. Проведенный анализ корреляций фильтруемости с рядом биохимических и гематологических показателей показал, что фильтруемость понижается с увеличением концентрации С-реактивного белка, что позволяет предположить, что воспаление может влиять на эритроциты у пациентов с COVID-19.

Тяжелое течение COVID-19 может также привести к экстрапульмональной патологии, включая симптомы желудочно-кишечного тракта и острое поражение сердца, почек и печени, в дополнение к нарушениям сердечного ритма [92,93], а также серьезным нарушениям свертывающей системы крови, которые клинически проявляются в виде тромбоза, в том числе тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), или тромбгеморрагического синдрома [94–96], о чем свидетельствует повышение уровня фибриногена, D-димера [97–99].

Последние исследования также показали наличие у пациентов с COVID-19 высокого риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включая ТЭЛА, [100,101]. Стоит отметить, что несмотря на применение профилактических доз антикоагулянтов у всех пациентов с COVID-19 [11], риск ВТЭО высок не только у пациентов, поступающих в тяжелом и крайне тяжелом состоянии в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), но и у пациентов средней тяжести, получающих терапию в отделениях [100]. На данный момент не ясно, является ли ТЭЛА причиной развития ОРДС и последующей смерти у существенного процента пациентов с COVID-19, поскольку выявление фатального ТЭЛА требует тщательного патанатомического исследования либо рутинного инструментального скрининга пациентов. Тем не менее, наличие ВТЭО у пациентов с COVID-19 достоверно ассоциировано с повышенной летальностью [101]. Помимо развития ВТЭО, в настоящий момент в качестве причин летальных исходов у пациентов с COVID-19 также рассматривается развитие тромботических микроангиопатий [102], поскольку несмотря на наличие высоких баллов по шкале оценки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) ISTH DIC у умерших пациентов [2], пациенты с COVID-19 практически не развивают «классической» клинической картины ДВС.

В многочисленных исследованиях оценивали количество тромбоцитов и маркеры реактивности и активации тромбоцитов у пациентов с COVID-19. При сравнении количества тромбоцитов пациентов и здоровых людей было показано, что наиболее тяжелые проявления COVID-19 были связаны с более низким количеством тромбоцитов, чем более легкие формы заболевания [103,104]. Более того, количество тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$  гораздо чаще встречалось у пациентов в критическом состоянии, чем у пациентов с тяжелым или среднетяжелым течением болезни [105], при этом серийные измерения

показали, что разница в количестве тромбоцитов между невыжившими и выжившими увеличивается во время лечения [106]. Фракция незрелых тромбоцитов также показала некоторую полезность в прогнозировании исходов, таких как продолжительность пребывания в больнице и госпитализации в отделении интенсивной терапии, в том числе в довольно крупных когортных исследованиях [107,108]. Также было обнаружено, что средний объем тромбоцитов может являться маркером гиперактивности тромбоцитов, связан с тяжестью заболевания и возникновением тромбоза у пациентов с COVID-19, более незрелые тромбоциты также связаны с повышенным риском тромбоза [109,110]

Посмертные исследования умерших от COVID-19 показали высокую частоту микротромбов из тромбоцитов и фибрина в органах, таких как легкие, сердце, печень и мозг [111,112]. Агрегаты и гранулы тромбоцитов обнаруживаются в мазках крови и могут указывать на тяжесть заболевания; в одном исследовании на снимках всех пациентов с COVID-19, нуждавшихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, были обнаружены агрегаты и гранулы тромбоцитов, тогда как у пациентов, получавших лечение вне отделения интенсивной терапии, эти признаки не наблюдались [113]. Электронная микроскопия продемонстрировала слипание тромбоцитов, фрагментацию мембран и дегрануляцию [114,115].

После активации тромбоциты экспрессируют P-селектин, который связывается с лейкоцитами, активирует их и расщепляется до растворимой формы [116]. В небольших исследованиях с участием менее 50 пациентов в каждом экспрессия P-селектина тромбоцитов была неизменно значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у здоровых лиц из контрольной группы [117,118], а у пациентов с тяжелой формой COVID-19 выше, чем у пациентов с легкой или бессимптомной формой болезни [119]. Уровень циркулирующего растворимого P-селектина был значительно выше у пациентов с COVID-19,

которым требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, чем в здоровой контрольной группе, но не выше, чем у пациентов с COVID-19, которым не требовалось госпитализации в отделение интенсивной терапии в одном исследовании [120], хотя выше у пациентов, которым требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, чем у тех, кому не требовалась в другом исследовании [121]. Уровни растворимого P-селектина оказались достаточно надежным предиктором интубации и смертности у пациентов с COVID-19 [122]. В анализе образцов от более чем 300 пациентов с COVID-19 уровень P-селектина в плазме при поступлении в больницу был сильно связан с последующим диагнозом ВТЭО и не зависел от тяжести заболевания [123].

В исследованиях с участием более 100 пациентов уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче (маркера генерации тромбоксана А2), который возникает после активации тромбоцитов, был выше у пациентов с COVID-19, чем у пациентов с пневмонией, не вызванной COVID-19 [124], и у пациентов с COVID-19 с осложнениями, чем у тех, у кого болезнь была менее тяжелой [125]. Аналогично, уровни тромбоксана В2 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов со стойкой формой болезни, чем у тех, у кого болезнь была легкой или бессимптомной, или у здоровых добровольцев в одном исследовании [119], но не в другом [126]. Ретроспективная оценка показала, что повышенный уровень тромбоксана В2 в сыворотке крови был независимо связан с возникновением тромбозов у 100 госпитализированных пациентов с COVID-19.

Исследования, изучающие агрегацию тромбоцитов у пациентов с COVID-19, неоднородны. В одних АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, по оценке агрегометрии светопропускания, была повышена у более тяжелых пациентов ОИТ, по сравнению с теми, кто был в других отделениях с более легким течением заболевания, тогда как между этими более

легкими пациентами и здоровыми людьми из контрольной группы не было отмечено существенной разницы [121]. В других же не наблюдалось существенной разницы в агрегации тромбоцитов между пациентами с COVID-19, получающими искусственную вентиляцию легких, и здоровыми людьми из контрольной группы [127].

Предполагается, что проникновение вируса происходит через слизистые оболочки носа, гортани и бронхов в периферическую кровь. На данный момент основной мишенью вируса называют эпителиоциты легких. Гибель или повреждение альвеолярных клеток приводит к разрушению альвеолярного эпителия, что вызывает еще одну ключевую особенность экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения, наблюдаемого при COVID-19: дисбаланс между активацией коагуляции и ингибированием фибринолиза [128]. Этот процесс приводит к образованию гиалиновых мембран, богатых фибрином экссудатов, которые закрывают альвеолы от скопления жидкости, но также ограничивают кислородный обмен [129]. Тот же процесс отвечает за образование фибриновых тромбов, которые обнаруживаются в мелких артериальных сосудах (диаметром менее 1 мм) в наиболее тяжелых случаях COVID-19 [12,101,130]. Первоначально вирус связывается с поверхностным белком ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который расположен на клеточной мембране, а затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают другие органы и индуцируют развитие системного воспалительного ответа [131,132]. Полиорганная недостаточность, которая часто сопровождает клинику при COVID-19, может возникать как следствие поражения вирусом пищеварительного тракта, сердца, почек, клетки которых также экспрессируют ACE2 [133]. Развивающуюся вследствие проникновения вируса в эндотелиоциты эндотелиальную дисфункцию называют одной из основных причин развития гиперкоагуляции.

Дисфункция эндотелиальных клеток приводит к избыточному образованию тромбина в результате высвобождения в кровь тканевого фактора и фактора Виллебранда, который также участвует в адгезии тромбоцитов к поврежденной поверхности эндотелия. Повреждение эндотелиальных клеток также может привести к подавлению фибринолиза за счет потери трансмембранного тромбомодулина и связывающих центров к плазминогену и активаторам плазминогена, которые также являются мембранными белками эндотелиоцитов [134,135]. В работе Varga et al. с помощью электронной микроскопии исследованы препараты эндотелиальной ткани погибших пациентов с COVID-19. Авторами показано наличие элементов вируса, а также повреждение эндотелиоцитов и наличие признаков COVID-19-ассоциированного эндотелиита, что доказывает наличие эндотелиальной дисфункции [136].

АСЕ2 представляет собой цинк-зависимую пептидазу, которая в норме играет роль в регуляции механизмов вазоконстрикции и вазодилатации. АСЕ2 преимущественно экспрессируется на альвеолярных эпителиальных клетках и на эпителиальных клетках тонкого кишечника, что позволяет объяснить причину преимущественного поражения дыхательных путей, а также вероятность возникновения абдоминального синдрома у некоторых пациентов [133]. Также есть предположение, что при взаимодействии вируса с рецептором АСЕ2, происходит одновременное нарушение во всей ренин-ангиотензиновой системе, вследствие чего может происходить кинин-зависимый ангионевротический отек [137]. Таким образом, SARS-CoV-2, имеет тропность к большому числу тканей организма, в результате чего вызывается системное воспаление, повышение концентрации белков острой фазы, включая концентрацию фибриногена, что только способствует развитию гиперкоагуляции.

D-димер является основным фрагментом распада фибрина и используется в качестве биомаркера коагуляции и фибринолиза [138]. Уровень D-димера был широко изучен в контексте COVID-19, и отмечается повышение его уровня у большинства пациентов, госпитализированных с COVID-19 [139]. Концентрация D-димера достигает пика примерно через 5 дней после госпитализации и выше у пациентов в критическом состоянии или у тех, кто впоследствии умер [140,141]. В исследовании уровня D-димера у 2,377 госпитализированных пациентов с COVID-19 было обнаружено, что существует прямая связь между значением D-димера при поступлении и его максимальным уровнем и критической степенью заболевания, тромбозом, острой почечной недостаточностью и общей смертностью [139]. Высокие уровни D-димера могут служить индикатором тромбоза и были обнаружены у пациентов с COVID-19 и ВТЭО чаще, чем у тех, у кого ВТЭО не было [142]. Другие исследования показали, что значения D-димера можно использовать для выявления пациентов с COVID-19, которым требуется КТ-ангиография легких для диагностики ТЭЛА, используя пороговый уровень D-димера  $\geq 1000$  мкг/л [143].

В ретроспективном анализе результатов у 195 пациентов с COVID-19, находившихся в реанимации, где две из пяти реанимационных палат применяли протокол эскалации антикоагулянтной терапии на основе значений D-димера, терапия, направленная на снижение уровня D-димера, была связана со снижением смертности и случаев почечной недостаточности [144]. В проспективном исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19, которые находились на антикоагулянтной терапии, протоколированное повышение дозы антикоагулянта на основе сочетания тяжести заболевания, массы тела и уровня D-димера было связано со снижением смертности (6,3% против 11,8%;  $p = 0,02$ ) и тромботических осложнений (4,4% против 10,7%;

$p = 0,002$ ) по сравнению с пациентами, получавшими лечение вне протокола [145].

В другом большом открытом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 615 госпитализированных пациентов с COVID-19 и уровнем D-димера при поступлении в больницу выше нормы, терапевтические дозы антикоагулянтов не улучшили клинические результаты, независимо от фактического уровня D-димера при поступлении [146]. В целом, большинство исследований поддерживают использование уровня D-димера в качестве маркера тромбоза.

Согласно исследованиям [8,12], у большинства пациентов с COVID-19 наблюдается повышенная концентрация фибриногена, как в реанимации, так и у пациентов с более легким течением заболевания. Однако результаты, связанные с ассоциацией между уровнем фибриногена и тяжестью состояния, неоднозначны. В исследовании Nan и соавторов [8] отсутствуют статистически значимые различия между группами пациентов с различной тяжестью состояния, за исключением различий между группами пациентов и контрольной группой.

Обычно АЧТВ находится в норме у пациентов с COVID-19 и не связан с тяжестью заболевания [147], однако некоторые исследования показывают, что АЧТВ может быть удлинено как у пациентов в реанимации, так и у тех, кто не нуждается в интенсивной терапии. Кроме того, при сравнении групп пациентов с легким и тяжелым течением заболевания, некоторые исследователи сообщают о том, что имеются различия с тенденцией к удлинению АЧТВ в группе с тяжелым течением инфекции [12]. Удлинение АЧТВ может указывать на дефицит свертывающих факторов, наличие специфических ингибиторов свертывания (например, антител к фактору VIII) или лабораторный артефакт, вызванный антителами, взаимодействующими с фосфолипидами (например, волчаночный антикоагулянт), либо увеличенной

частотой резистентности к гепарину из-за высокого уровня фибриногена и фактора VIII [148].

В большинстве исследований ПВ является нормальным или почти нормальным у большинства пациентов с COVID-19, при этом у пациентов с тяжелой формой иногда сообщается об удлинении протромбинового времени [9,149].

Тест генерации тромбина был дополнительно модифицирован для COVID-19-ассоциированной коагулопатии добавлением в качестве индукторов генерации тромбина эллаговой кислоты или высокой концентрации ТФ (тканевого фактора) в бедной тромбоцитами плазме. Это позволяет проводить измерения в плазме, содержащей гепарин и очень высокие уровни фибриногена [150]. Несмотря на то, что некоторые исследования показывают похожие уровни генерации тромбина у пациентов с COVID-19 и здоровых контрольных групп, другие исследования показывают повышенную генерацию тромбина у пациентов с тяжелым течением COVID-19, несмотря на антикоагулянтную терапию [151,152]. Пиковые уровни тромбина были связаны с неблагоприятным исходом в ретроспективном исследовании на 99 пациентах с COVID-19 [153]. В другом исследовании на 127 пациентах с COVID-19 большее время задержки до генерации тромбина и низкий потенциал эндогенного тромбина были связаны с повышенным риском диссеминированного внутрисосудистого свертывания [152]. В этом исследовании повышенное соотношение D-димера к эндогенному потенциалу тромбина указывало на повышенный риск неблагоприятных событий. Одно исследование показало дозозависимые эффекты гепарина на параметры генерации тромбина, включая эндогенный потенциал тромбина и пиковый уровень тромбина [154]. Другое исследование показало постоянно повышенную генерацию тромбина у выздоравливающих пациентов на медианный срок в 68 дней после инфекции SARS-CoV-2 [155].

На фоне клиники тромботических осложнений экспертами Международного общества Тромбоза и Гемостаза (ISTH), а также Экспертами Министерства здравоохранения Российской Федерации были опубликованы рекомендации о терапии и диагностике коагулопатии у пациентов с COVID-19, в которых предлагается применение профилактических доз нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) у всех пациентов с COVID-19, а также регулярный скрининг таких показателей как АЧТВ, ПВ, уровень фибриногена и D-димеров [2,11]. Однако, несмотря на наличие исследований, отмечающих высокий процент тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 [1,3,4], а также связь микротромбирования сосудов легких с развитием ОРДС [1,31], до сих пор не выработаны единые критерии назначения антикоагулянтной профилактики/терапии и мониторинга показателей гемостаза у таких пациентов. Не найдено тестов, которые могли бы быть чувствительны к самой гиперкоагуляции и к изменению этого состояния у пациентов с COVID-19. А также не выработаны критерии, позволяющие спрогнозировать тяжелое течение вирусной пневмонии, не определена связь между изменением показателей гемостаза и течением болезни.

Таким образом, исследование системы гемостаза у больных COVID-19 необходимо для выявления ряда нарушений в ней при протекании инфекции. Кроме того, поскольку по предварительным исследованиям все приводит к гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, то необходимо индивидуально подбирать для них антикоагулянтную терапию, чтобы не уйти в область гипокоагуляции или не остаться в области гиперкоагуляции. Это требует тщательного анализа системы гемостаза пациентов с помощью различных методов и сравнения их чувствительности между собой не только для детекции гиперкоагуляции у пациентов, но и для дальнейшего подбора им антикоагулянтной терапии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы

В работе были использованы следующие материалы:

- Pathromtin SL (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия), SynthASil (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США) – реагенты для измерения АЧТВ;

- Thromborel S (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия), ThromboPlastin (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США) – реагенты для измерения ПВ;

- INR Validate (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США) – реагент для измерения МНО;

- INNOVANCE D-Dimer (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия), D-dimer HS (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США) – реагенты для измерения D-Димера;

- Dade Thrombin (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия), QFA Fibrinogen (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, США) – реагенты для измерения концентрации фибриногена;

- Набор реагентов для Тромбодинамики (ООО «ГемаКор», Москва, Россия);

- Одноразовые кюветы со стержнем для ТЭГ и реагенты для теста: CaCl<sub>2</sub>, каолин (Haemonetics Corporation, США);

- фосфатно-солевой буфер (PBS), содержащий 10 мМ фосфатного буфера, 138 мМ NaCl и 2.7 мМ KCl, pH 7.4 («Биолот», Россия).

## 2.2 Дизайн исследования

Протокол диссертационного исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва. Работа была проведена в рамках клинического исследования коагулопатии, связанной с COVID-19, прогнозируемой тромбодинамическими маркерами (CoViTro-I; ClinicalTrials.gov NCT05330832).

При поступлении в стационар всем пациентам назначается антикоагулянтная терапия на основании клинических рекомендаций Минздрава России по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Антикоагулянтная терапия – эноксапарин натрия /надропарин 2 раза в сутки (в 6:00 и 18:00 ч для терапевтических и нереанимационных отделений и в 10:00 и 22:00 ч для ОИТ), доза корректировалась на основании клинической картины и/или данных лабораторных тестов (кроме тромбодинамики).

При переводе пациента в ОИТ могла быть выполнена смена антикоагулянтной терапии на введение НФГ в виде круглосуточной инфузии с коррекцией дозы гепарина по данным теста АЧТВ или ТЭГ, согласно текущему внутрибольничному протоколу.

Контроль анализа тромбодинамика осуществляли не реже чем 1 раз в 3 дня для терапевтических и нереанимационных отделений и 1 раз в сутки для ОИТ.

### **Получение образцов крови для теста тромбодинамика**

Забор образца крови для контроля эффективности антикоагулянтной терапии (теста тромбодинамика) выполняли для части пациентов через 3,5-4 часа после введения антикоагулянта, т.е. на пике его действия, а для другой

части пациентов непосредственно за 1-2 часа перед очередным введением антикоагулянта, т.е. на исходе действия препарата.

Забор крови осуществляли строго согласно международным правилам получения образцов крови для коагулологических исследований.

На каждое исследование кровь забирали в одну вакуумную пробирку для взятия крови (специально маркированная пробирка фирма Элитон, UNIVAC 4,5 мл с натрия цитратом 3,2%, пластик). Первую порцию крови (1-2) мл сливали в другую пробирку. Кровь забирали натошак.

Непосредственно после забора крови образец передавали в лабораторию для выполнения теста тромбодинамики. Время передачи образца в лабораторию – не более 30 минут от момента забора крови.

#### **Обследование пациентов:**

##### 1. Клинические данные:

- ЧДД, ЧСС, режим кислородотерапии, данные респираторной поддержки: инсуфляция кислорода (л/мин), неинвазивная вентиляция легких (сколько часов в день, фракция кислорода), ИВЛ (объем вдоха, минутный объем, пиковое давление, FiO<sub>2</sub>), прон-позиция (часов в сутки);
  - Данные о проводимой антибактериальной терапии;
  - Оценка тяжести состояния по шкале SOFA, NEWS;
  - Прочие данные о пациентах (личный и семейный анамнез, сопутствующие заболевания и отклонения от нормы иных результатов обследования).

##### 2. Инструментальные данные:

- При поступлении: КТ легких, УЗДГ вен нижних конечностей. Далее – КТ легких раз в 7 дней или чаще при отрицательной динамике;

- УЗДГ вен нижних конечностей – раз в 7 дней или чаще при подозрении на ТГВ/ТЭЛА;
  - ЭхоКГ – по общим показаниям или при подозрении на ТЭЛА.
3. Лабораторные тесты:
- Общий анализ крови + ретикулоциты;
  - Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, альбумин, СРБ, свободный гемоглобин, ферритин);
  - Коагулограмма (АЧТВ, ТВ, Протромбин, фибриноген, D-димер, АТШ, тромбодинамика, ТЭГ);
4. Прочие данные о пациентах (личный и семейный анамнез, сопутствующие заболевания и отклонения иных результатов обследования).

**Критерии включения пациентов:**

1. Возраст 18 – 80 лет;
2. Больные с доказанной коронавирусной инфекцией или больные с вероятной коронавирусной инфекцией (на основании данных клиники и КТ).

**Критерии исключения пациентов из группы исследования:**

1. Несогласие пациента продолжать исследование;
2. Невозможность проведения терапии согласно протоколу.

**Основные конечные точки исследования:**

1. Выписка
2. Смерть
3. ТГВ/ТЭЛА

4. Тромбоз другой локализации  
(инфаркт, ишемический инсульт, мезентериальный тромбоз и пр.)
5. Кровотечение (кишечное кровотечение, геморрагический инсульт и др. клинически-значимые кровотечения)
6. ДВС-синдром

**Второстепенные конечные точки исследования:**

1. Прогрессирование органной недостаточности
2. Перевод на ИВЛ
3. Проведение ГД/ГДФ
4. Длительность респираторной поддержки
5. Длительность пребывания в ОИТ
6. Длительность пребывания в стационаре

## **2.3 Пациенты**

В исследование, которое проводилось с 24 февраля 2020 г. по 04 сентября 2021 г., были включены пациенты из семи медицинских организаций, расположенных в городе Москве (n=3639) старше 18 лет, госпитализированных для лечения COVID-19 с диагнозом, подтвержденным методом ПЦР либо с наличием специфических антител IgM и IgG. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено в рамках клинического исследования коагулопатии, связанной с COVID-19, прогнозируемой тромбодинамическими маркерами. В исследование не включались пациентки с беременностью. Пациенты наблюдались до момента выписки, летального исхода либо перевода в другой стационар (преимущественно в случае

улучшения состояния). Согласно методическим рекомендациям Минздрава России по лечению инфекции COVID-19 профилактическая антикоагулянтная терапия (эноксапарин: 4000 МЕ в сутки, надропарин: 2850-3800 МЕ в сутки при <70 кг или 3800-5700 МЕ в сутки при  $\geq 70$  кг) назначалась в плановом порядке при поступлении всем пациентам при отсутствии противопоказаний. При наличии факторов риска тромбоэмболии или в случае тяжелой степени течения заболевания (госпитализация в ОИТ) были рекомендованы/назначались более высокие – промежуточные (эноксапарин: 4000 МЕ 2 раза в сутки, надропарин: 3800-5700 МЕ 2 раза в сутки) или терапевтические (эноксапарин: 100 МЕ /кг 2 раза в сутки, надропарин: 86-100 МЕ/кг 2 раза в сутки) дозы антикоагулянтов. В случае тромбоэмболии больному назначали лечебную антикоагулянтную терапию. Направление пациента в отделение интенсивной терапии (ОИТ) рекомендовалось при соблюдении двух из следующих критериев: а) нарушение сознания, б) SpO<sub>2</sub> <92% при использовании респираторной поддержки, в) частота дыхания >35/мин. Одна часть исследования гемостаза, в которой приняли участие 136 пациентов, исследования гемостаза проводились на пике действия антикоагулянта (через 3,5-4 часа после его введения). Во второй части исследования приняли участие 3503 пациента, у которых исследования гемостаза проводились на исходе действия препарата (через 10-11 часов после введения антикоагулянта). В анализ различий групп по тестам ТД и ТЭГ включались только данные, полученные на пике действия антикоагулянта. В анализе различий групп по тестам коагулограммы (АЧТВ, ПВ, МНО, D-димер, фибриноген) использовались все точки измерений.

### **Шкала тяжести состояния пациента**

По шкале NEWS все пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести их состояния: среднее (1-4 балла), тяжелое (>4 баллов).

### **Оценка дыхательной недостаточности**

По степени дыхательной недостаточности пациенты были разбиты на две группы:

- I. (PaO<sub>2</sub> 60-79 мм. рт. ст.; SaO<sub>2</sub> 90-94%), не на ИВЛ.
- II. (PaO<sub>2</sub> 40-59 мм. рт. ст.; SaO<sub>2</sub> 75-89%) или на ИВЛ.

### **Сбор данных**

Электронные медицинские карты пациентов из Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (ЕМИАС), либо из индивидуальной базы данных конкретной клиники, использовались для сбора демографических данных, протоколов лечения и исходов. Тромбоэмболические явления были подтверждены результатами компьютерно-томографической ангиографии или ультразвукового исследования. За исключением анализа тромбодинамики, который описан далее, результаты лабораторных анализов, полученные в рамках рутинной клинической помощи, также были получены из ЕМИАС. Полученные данные были обезличены перед статистической оценкой. Лабораторные данные ЕМИАС получены на оборудовании, сертифицированном Минздравом России.

### **Кровь**

Кровь пациентов из отделения интенсивной терапии брали из центрального венозного катетера, промытого физиологическим раствором. У пациентов, которые находились в приемном, нефрологическом,

терапевтическом и кардиологическом отделениях, брали кровь из вены. Кровь собирали в вакуумные пробирки объемом 4.3 мл (S-monovette, Sarstedt, Германия) с 3,2% цитратом натрия. Для исследований тромбодинамики получали бедную тромбоцитами плазму центрифугированием в течение 15 минут при 1600 g. Часть плазмы повторно обрабатывали центрифугированием при 10000 × g в течение 5 минут для получения плазмы, свободной от тромбоцитов [156].

## 2.4 Стандартные тесты гемостаза

Анализы АЧТВ, ПВ, МНО, D-димера и фибриногена выполняли сотрудники клинико-диагностических лабораторий с помощью автоматических коагулометров Sysmex CS 2100i (Sysmex Corporation, Кобе, Япония), ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, MA, США) и ACL TOP 300 (Instrumentation Laboratory, MA, США).

## 2.5 Тромбоэластография

Метод тромбоэластографии (ТЭГ) основан на измерении физической прочности сгустка (его вязко-эластичных свойств). Небольшое количество крови (360 мкл) помещается в чашечку, которая совершает медленные вращательные колебания вокруг своей оси на угол 4°45', каждый цикл колебаний длится около 10 секунд (рисунок 2). Туда же помещается стержень датчика и добавляются активаторы свертывания [157–159]. В процессе свертывания между стержнем и стенкой чашки образуется все большее количество нитей фибрина, и стержень начинает вращаться вместе с чашкой. Таким образом, относительное движение чашечки и стержня напрямую связано с прочностью сформированного сгустка. Амплитуда этого движения

регистрируется прибором как функция времени и с помощью специального программного обеспечения преобразуется в параметры ТЭГ [160,161].

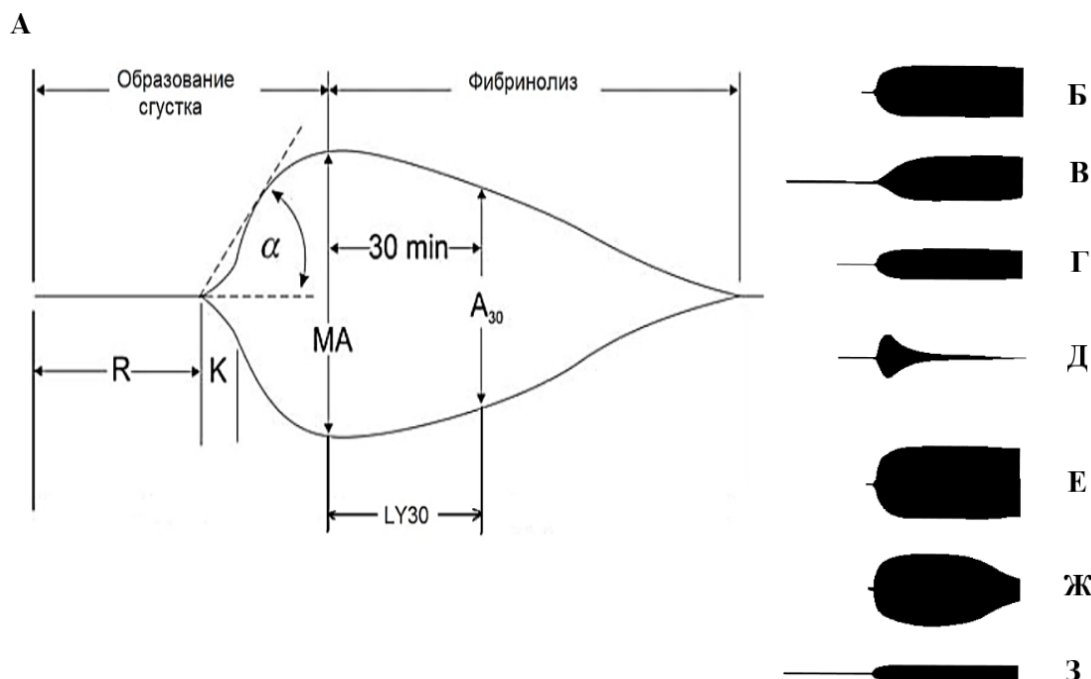
Тромбоэластограмма, в отличие от классических клоттинговых исследований, отображает кинетику всех стадий формирования тромба с учетом вклада как плазменных, так и клеточных участников гемостатических реакций (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), а также фибринолиза.



**Рисунок 2** –Принцип проведения тромбоэластографии на приборе TEG® 500

В качестве образцов для ТЭГ были использованы образцы цитратной крови без добавления активаторов свертывания. В этом исследовании использовался компьютеризированный тромбоэластограф TEG 5000 и одноразовые чашки (Haemonetics Corporation, MA, США). Рекальцификацию проводили с помощью добавления к 340 мкл цитратной крови 20 мкл 0,2 М раствора  $\text{CaCl}_2$ . Четыре параметра ТЭГ (время реакции [R], время образования сгустка [K], кинетика образования сгустка, оцениваемая по углу наклона

кривой ТЭГ [Angle  $\alpha$ ], и максимальная амплитуда [МА]) были проанализированы для всех образцов (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Схема кривой тромбозластограммы (ТЭГ) и характерные её формы. **А** – кривая, показывающая время R, время K, угол наклона кривой ( $\alpha$ ), максимальную амплитуду (МА) и  $A_{30}$  (см. текст); **Б** – норма; **В** – удлинение времени R (действие антикоагулянтов, недостаток факторов); **Г** – снижение максимальной амплитуды (МА) (тромбоцитопения, блокаторы тромбоцитов); **Д** – фибринолиз; **Е** – гиперкоагуляция (снижение R и K, повышение МА и Angle ( $\alpha$ )); **Ж** – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) ранней стадии (гиперкоагуляция с вторичным фибринолизом); **З** – поздняя стадия ДВС-синдрома (гипокоагуляция).

Время реакции R обозначает задержку от момента рекальцификации до начала образования фибринового сгустка (амплитуда 2 мм), т.е. стадию инициации; время образования сгустка K представляет собой время, необходимое формирующемуся сгустку для достижения фиксированной степени вязкоупругости (достижения амплитуды кривой 20 мм), т.е. в это

время происходит активация и полимеризация фибрина; параметр Angle  $\alpha$  – это угол наклона прямой, соединяющей на тромбозластограмме точки R и K, характеризующий скорость образования сгустка (генерацию тромбина); а MA отражает максимальную прочность сгустка и вклад фибриногена и тромбоцитов. Параметр A30 или LY30 – процент убывания площади под кривой за 30 минут, позволяют оценить степень фибринолиза.

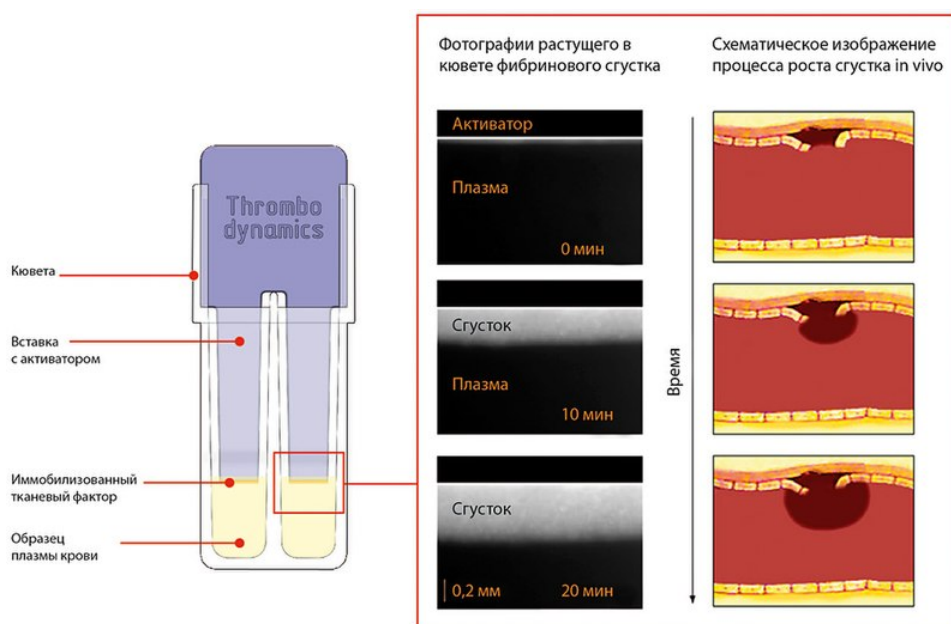
ТЭГ является достаточно простым тестом, который может быть выполнен в непосредственной близости от постели пациента, и позволяет получить информацию о полном статусе коагуляции в течение 30 мин. Тромбозластография широко используется в различных клинических областях; в первую очередь таких как хирургия печени [162], кардиохирургия [163] и акушерство [164]. ТЭГ может дополнять стандартные биохимические тесты для оценки рисков кровотечения и тромбозов [165,166].

## 2.6 Тромбодинамика

Тромбодинамический тест — это метод, который используется для оценки свертывания плазмы и контроля антикоагулянтов. Анализ тромбодинамики проводили с использованием диагностической лабораторной системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» и наборов реагентов к ней (ООО «ГемаКор», Москва, Россия). Набор включает в себя одноразовые пластиковые кюветы (HemaCore S.A., Monthey, Швейцария), активаторы, покрытые иммобилизованным тканевым фактором (TF), ингибитор контактной активации (КТИ – ингибитор трипсина из кукурузы) и кальциевый ацетатный реагент. Сначала в микропробирку с высушенным КТИ вносят 120 мкл плазмы. Затем образец инкубируют в течение 3 мин при 37°C в специальном отверстии в терморегулируемой камере прибора. Далее к плазме добавляют

высушенный ацетат кальция, образец помещают в пластиковую кювету и вводят сверху пластиковую пластину с ковалентно присоединенным ТФ (100 пмоль/м<sup>2</sup>) для активации свертывания. Измерения проводят при 37 °С.

Образец плазмы освещается красным (625 нм) светодиодом. Образование фибринового сгустка регистрируют по рассеянию красного света. Рассеянный свет проходит через многополосный фильтр и регистрируется цифровой камерой каждые 30 секунд в течение 30 или 60 мин. Метод основан на фоторегистрации процесса пространственного роста фибринового сгустка в плазме пациента. Процесс запускается в одноразовой измерительной кювете на поверхности локализованного активатора свертывания (ТФ) и распространяется в тонком слое неперемешиваемого образца плазмы. Рассеяние света увеличивается в области образования сгустка, что позволяет измерять размер сгустка в зависимости от времени. Схема измерительной кюветы, фотографии растущего от активатора сгустка и схематическое изображение образования тромба в поврежденной сосуде *in vivo* представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4** – Принцип теста тромбодинамики.

Эта модель имитирует коагуляцию *in vivo*, когда сгусток начинает прорастать из места повреждения в просвет сосуда. Фотографии фибринового сгустка в разные моменты времени используются для определения его размера.

Размер сгустка как функция времени был использован для расчета следующих параметров (рисунок 5):  $T_{lag}$  (время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы с активатором);  $V_i$  (начальная скорость роста сгустка, рассчитанная как средняя скорость роста сгустка от  $T_{lag} + 2$  мин до  $T_{lag} + 6$  мин);  $V_s$  (стационарная скорость роста сгустка, рассчитанная как средняя скорость роста сгустка в интервале от  $T_{lag} + 15$  мин до  $T_{lag} + 25$  мин);  $D$  (плотность образовавшегося сгустка);  $CS$  – размер сгустка на 30 минуте исследования;  $T_{sp}$  (время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором).

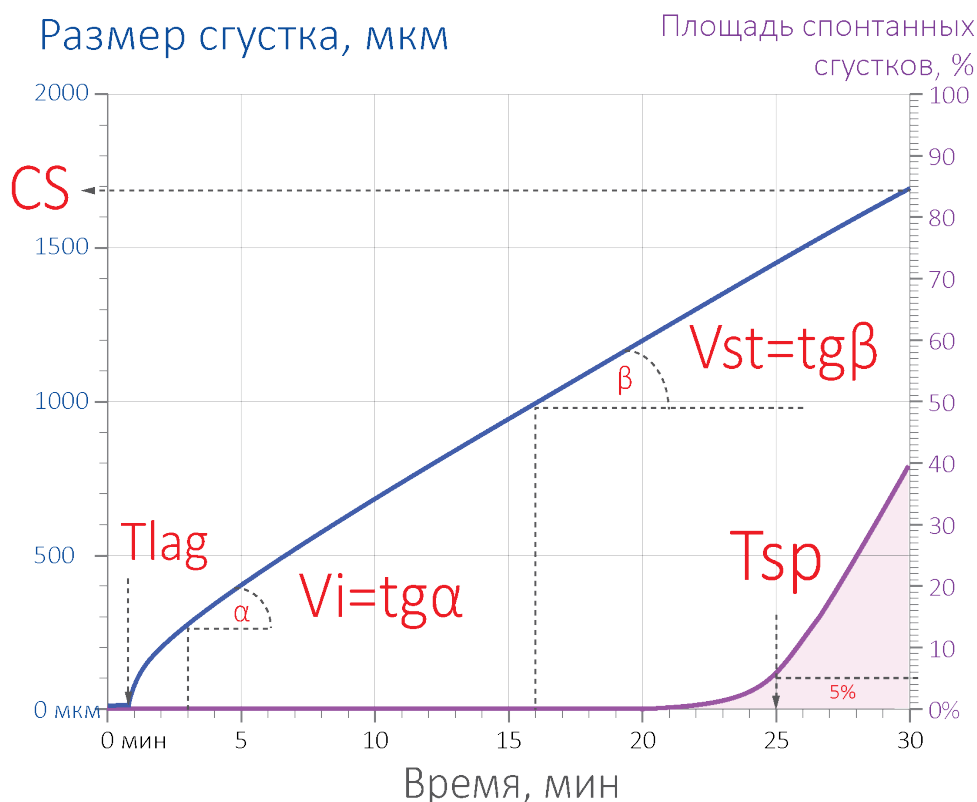


Рисунок 5 – Принцип расчета параметров метода тромбодинамики.

Гиперкоагуляция плазмы показана, если  $V_s > 29$  мкм/мин или  $V_i > 56$  мкм/мин.  $T_{sp} < 30$  мин также указывает на гиперкоагуляцию плазмы. Напротив,  $V_s < 20$  мкм/мин или  $V_i < 38$  мкм/мин указывают на гипокоагуляцию [167]. Скорости  $V_s$  и  $V_i$ , превышающие 90 мкм/мин, не могут быть надежно измерены с помощью оборудования для тромбодинамики. Таким образом, все  $V_s$  и  $V_i$  со скоростями  $>90$  мкм/мин были намеренно ограничены величиной 90 мкм/мин.

## 2.7 Статистический анализ данных

В исследовании для сравнительного анализа пациентов одной группы (кровь взята через 3,5-4 часа после введения антикоагулянта) использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни при уровне значимости 0,01. Для корреляционного анализа был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена при уровне значимости 0,01. Коробчатые диаграммы отображают медиану, первый и третий квартили, а длина усов соответствует 1,5 межквартильному диапазону (IQR). Все расчеты были выполнены с необработанными табличными данными с помощью программы, написанной на C# сотрудниками нашего научного коллектива.

Для сравнительного анализа другой группы пациентов (кровь взята через 10-11 часов после введения антикоагулянта) использовали непрерывные данные: U-критерий Манна-Уитни использовался для независимых выборок, а критерий суммы рангов Уилкоксона использовался для парных выборок для оценки статистической значимости, если не указано иное. Категориальные данные: для оценки статистической значимости использовался точный критерий Фишера, если не указано иное. Обозначения уровней значимости: \* – значение  $p < 0,05$ , \*\* – значение  $p < 0,01$ , \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Данные показаны в виде блочных диаграмм, которые отображают медиану, первый и

третий квартили; усы показаны методом  $1,5 * IQR$ , выбросы показаны точками. Перед анализом выбросы не исключались. Анализ проводился и графики строились с использованием языка программирования R [168]. Если в тексте указано значение медианы, то первый и третий квартили и размер выборки указаны в квадратных скобках.

## 2.8 Демографические данные пациентов

Исследование проводилось в семи больницах Москвы в период с 24 февраля 2020 г. по 04 сентября 2021 г. Для одной части пациентов ( $n=136$ ) забор крови для анализа показателей тромбодинамики осуществляли спустя 3,5-4 часа после введения антикоагулянта, т.е. на пике действия препарата. Забор крови для анализа всех остальных гематологических показателей также осуществлялся спустя 3,5-4 часа после введения антикоагулянта. Две основные подгруппы в этой группе составляли пациенты, которых тестировали по прибытии в больницу до начала терапии гепарином (30 пациентов), и пациенты, которые уже получали антикоагулянтную терапию (106 пациентов), и которых тестировали во время пребывания в больнице. Все больные относились к средней или пожилой возрастной категории (51-74 года). Первая когорта была разделена в зависимости от: 1) степени тяжести состояния по шкале National Early Warning Score (NEWS) (средняя – 1-4 балла, тяжелая –  $>4$  баллов); 2) степени дыхательной недостаточности (I. –  $PaO_2$  60-79 мм. рт. ст.,  $SaO_2$  90-94%, не на ИВЛ; II. –  $PaO_2$  40-59 мм. рт. ст.,  $SaO_2$  75-89% или на ИВЛ), где  $PaO_2$  – парциальное давление кислорода в артериальной крови,  $SaO_2$  – сатурация артериальной крови по лабораторным данным. В ходе лечения у 11 пациентов методом КТ- ангиографии была зарегистрирована венозная тромбоземболия с нелетальным исходом (включая 2 тромбоземболии легочной артерии), а у 6 пациентов – нелетальные кровотечения различной

степени тяжести (включая 3 желудочно-кишечных). Для трех эпизодов тромботических осложнений (ТГВ голени, ТЭЛА, тромбоз задней большой берцовой вены) имеется предшествующий анализ гемостаза (за 8, 4 и 6 дней до эпизода, соответственно).

Для другой части пациентов (n=3503) забор крови для анализа показателей тромбодинамики осуществляли спустя 10-11 часов после введения антикоагулянта, т.е. на исходе действия препарата. Эта когорта была разделена в зависимости от тяжести заболевания: 1) пациенты терапевтических отделений, которые не были направлены в ОИТ во время пребывания в стационаре; 2) пациенты, выжившие в ОИТ (хотя бы один раз были направлены в ОИТ во время пребывания в стационаре и были выписаны); 3) пациенты, умершие во время госпитализации. Медиана по продолжительности пребывания пациентов не поступавших в ОИТ составила 9 [7–13] дней, выживших в ОИТ – 16 [11–23] дней, невыживших – 11 [7–17] дней. Хотя бы один раз в отделение интенсивной терапии были госпитализированы 43,8% пациентов (n=1536 из 3503), остальные 56,2% пациентов (n=1967 из 3503) не были госпитализированы в ОИТ. Более половины пациентов ОИТ – 52,0% (n=797 из 1536) умерли во время госпитализации. Медиана по возрасту больных составила 65 [55–74] лет. В исследуемой когорте доля мужчин составила 48,5% (n=1696 из 3503), а женщин 51,5% (n=1807 из 3503). Смертность среди мужчин была меньше, чем у женщин: 46,3% (n=369 из 797) невыживших были мужчины. Однако стратифицированные по полу и возрасту группы (таблица 1) показали, что мужчины в возрасте до 75 лет более подвержены тяжелому течению заболевания и имеют более высокий риск летального исхода.

В общей сложности у 2221 пациента (63,5%) была выявлена гипертония, у 842 (24,1%) диабет, 514 (14,7%) пациентов были с фибрилляцией предсердий, 529 (15,1%) с хроническими заболеваниями почек, 366 (10,5%)

имели в анамнезе инфаркт миокарда и у 300 (8,6%) выявлен рак различных форм.

**Таблица 1** - Демографические характеристики пациентов по полу и возрасту

Пол, возраст	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ		
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход
<b>Мужчины</b>					
18-54	525 (31%)	342 (65.1%)	183 (34.9%)	130 (24.8%)	53 (10.1%)
55-64	442 (26.1%)	255 (57.7%)	187 (42.3%)	107 (24.2%)	80 (18.1%)
65-74	416 (24.5%)	199 (47.8%)	217 (52.2%)	96 (23.1%)	121 (29.1%)
75-84	217 (12.8%)	103 (47.5%)	114 (52.5%)	42 (19.4%)	72 (33.2%)
≥85	96 (5.7%)	46 (47.9%)	50 (52.1%)	7 (7.3%)	43 (44.8%)
<b>Женщины</b>					
18-54	337 (18.7%)	233 (69.1%)	104 (30.9%)	67 (19.9%)	37 (11%)
55-64	429 (23.8%)	283 (66%)	146 (34%)	87 (20.3%)	59 (13.8%)
65-74	481 (26.7%)	267 (55.5%)	214 (44.5%)	103 (21.4%)	111 (23.1%)
75-84	391 (21.7%)	179 (45.8%)	212 (54.2%)	75 (19.2%)	137 (35%)
≥85	165 (9.2%)	58 (35.2%)	107 (64.8%)	23 (13.9%)	84 (50.9%)

Пациенты с этими сопутствующими заболеваниями чаще госпитализировались в ОИТ и имели более высокие показатели летальности (таблица 2).

У 13,5% пациентов (n = 473 из 3503) имели место венозные или артериальные тромбоэмболические осложнения и 86,5% (n = 409 из 473) из них были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 57,3% (n = 271 из 473) из них умерли.

**Таблица 2 - Демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания**

	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ			значение-р	
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход	Пациенты, ОИТ/ТО	Пациенты ОИТ, выписка/летальный исход
n	3503	1967	1536	739	797	-	-
Возраст, медиана	65 (55-74)	62 (52-72)	68 (58-78)	64 (54-72)	72 (63-82)	<0.0001	<0.0001
Мужчины, n (%)	1696 (48.5%)	945 (48.1%)	751 (49%)	382 (51.8%)	369 (46.3%)	ns	<0.05
Пребывание в стационаре, дни	11 (7-15)	9 (7-13)	13 (8-20)	16 (11-23)	11 (7-17)	<0.0001	<0.0001
Вес, кг	84 (74-97)	81 (72-95)	85 (75-98)	86.5 (76-100)	82 (72-95)	<0.01	<0.001
ИМТ, медиана (Q1-Q3)	28.7 (25.4-33.2)	28.3 (25.2-32.4)	29.1 (25.7-33.9)	29.3 (25.9-35.1)	28.7 (25.3-33.1)	<0.05	<0.05
<b>Сопутствующие заболевания</b>	n (%)						
Астма или ХОБЛ	141 (4%)	96 (4.9%)	45 (2.9%)	20 (2.7%)	25 (3.1%)	<0.01	ns
Мерцательная аритмия	514 (14.7%)	200 (10.2%)	314 (20.5%)	120 (16.3%)	194 (24.3%)	<0.0001	<0.001
ХБП	529 (15.1%)	171 (8.7%)	358 (23.3%)	128 (17.4%)	230 (28.9%)	<0.0001	<0.0001
Диабет	842 (24.1%)	360 (18.3%)	482 (31.4%)	207 (28.1%)	275 (34.5%)	<0.0001	<0.01
Инфаркт миокарда в анамнезе	366 (10.5%)	144 (7.3%)	222 (14.5%)	79 (10.7%)	143 (17.9%)	<0.0001	<0.0001
Гипертония	2221 (63.5%)	1020 (51.9%)	1201 (78.3%)	533 (72.3%)	668 (83.8%)	<0.0001	<0.0001
Злокачественная опухоль	300 (8.6%)	126 (6.4%)	174 (11.3%)	50 (6.8%)	124 (15.6%)	<0.0001	<0.0001
Ожирение	511 (14.6%)	138 (7%)	373 (24.3%)	186 (25.2%)	187 (23.5%)	<0.0001	ns

ns – различие статистически незначимо

Наиболее частыми тромбоэмболическими осложнениями были: тромбоз глубоких вен (10,1%, n = 355 из 3503), эмболия легких (2,5%, n = 89 из 3503) и тромбоз поверхностных вен (2,5%, n = 86 из 3503).

Артериальные тромботические осложнений возникали реже остальных – у 2,1% (n = 74 из 3503) пациентов, при этом 77,0% (n = 57 из 74) из них были с летальным исходом.

Среди пациентов, у которых при госпитализации не было выявлено тромботических осложнений, но которые имели хотя бы одно такое осложнение во время пребывания в стационаре, обнаружение тромботического события в среднем происходило на 8.6 [5,9-13,0] день пребывания.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

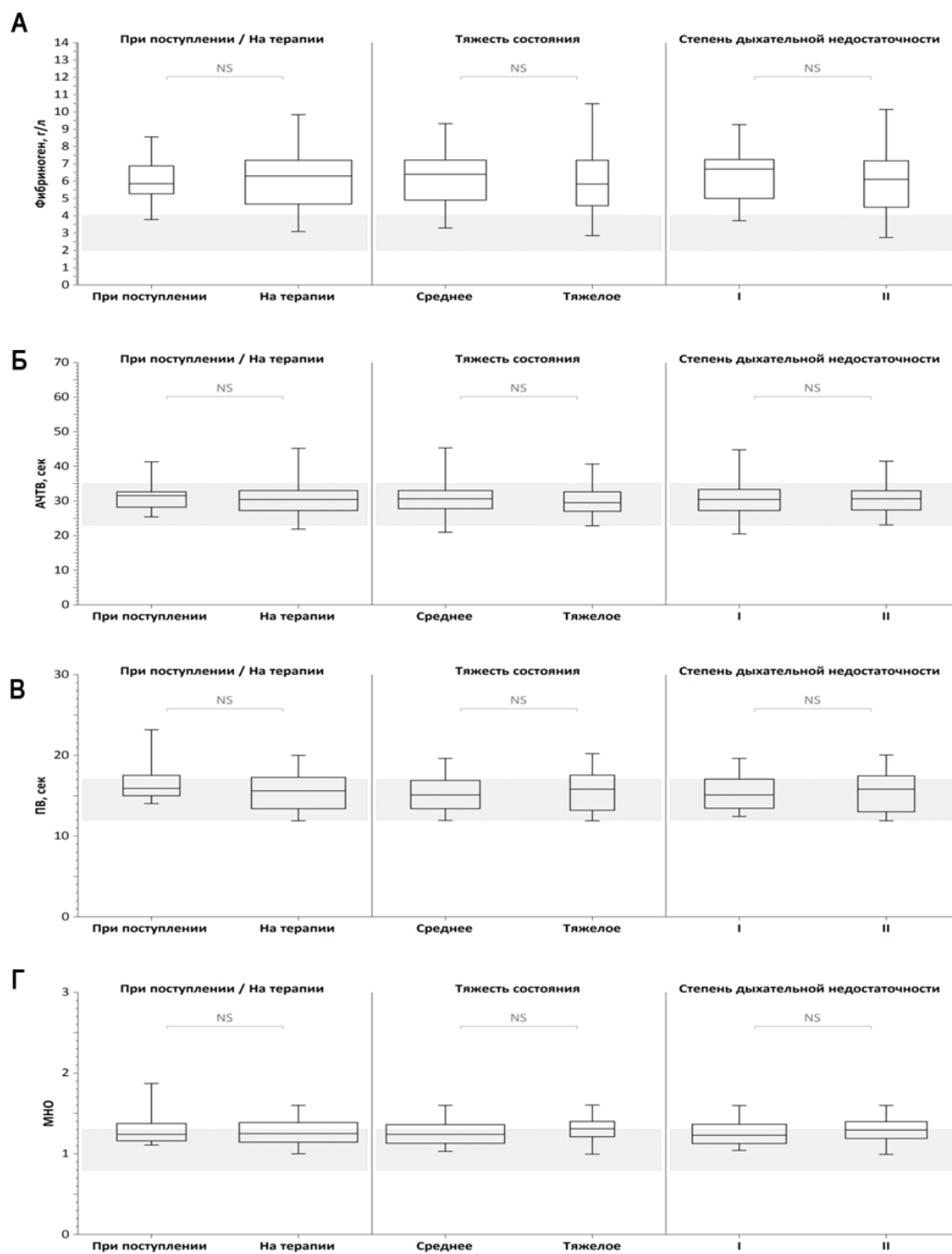
### 3.1 Оценка состояния гемостаза у пациентов с COVID-19

#### стандартными коагулологическими тестами в процессе лечения

В связи с широкой доступностью и стандартизацией методик, стандартные коагулологические тесты (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, протромбиновое время – ПВ, концентрация фибриногена по Клауссу) лежат в основе оценки состояния плазменного звена свертывания у пациентов с COVID-19 по всему миру.

Мы проанализировали различные маркеры свертывания крови у пациентов с различной степенью тяжести заболевания в разных клиниках. В таблице 3 и на рисунке 6 представлены результаты исследований показателей рутинных коагулологических тестов при поступлении и в процессе лечения НМГ в одной из клиник. Показатели рутинных коагулологических тестов: АЧТВ, ПВ, МНО (рисунок 6Б, В, Г) в среднем у пациентов при поступлении находятся в норме и в процессе лечения остаются в норме. По данным показателем также нет разницы между группами пациентов с разной степенью тяжести и дыхательной недостаточности в процессе лечения. Был повышен только уровень фибриногена при поступлении (рисунок 6А) и у большинства пациентов он оставался значительно повышенным во время лечения.

У пациентов на терапии НМГ распределения параметров коагулограммы достоверно не отличались от распределений параметров коагулограммы у пациентов при поступлении (рисунок 6, первый столбец графиков).



**Рисунок 6** – Тесты коагулограммы. **А** – Фибриноген, **Б** – АЧТВ, **В** – ПВ, **Г** – МНО в группах пациентов: 1) при поступлении или на терапии; 2) в зависимости от тяжести состояния; 3) в зависимости от степени дыхательной недостаточности (I или II). Штрихованная область соответствует диапазону нормы. Для оценки статистической значимости использовали U-критерий Манна-Уитни; \* – значение  $p=0,01$ . NS – статистически незначимо. 25-75 процентилем всех значений, вертикальные засечки – 5-й и 95-й процентиля, средняя линия – медиана.

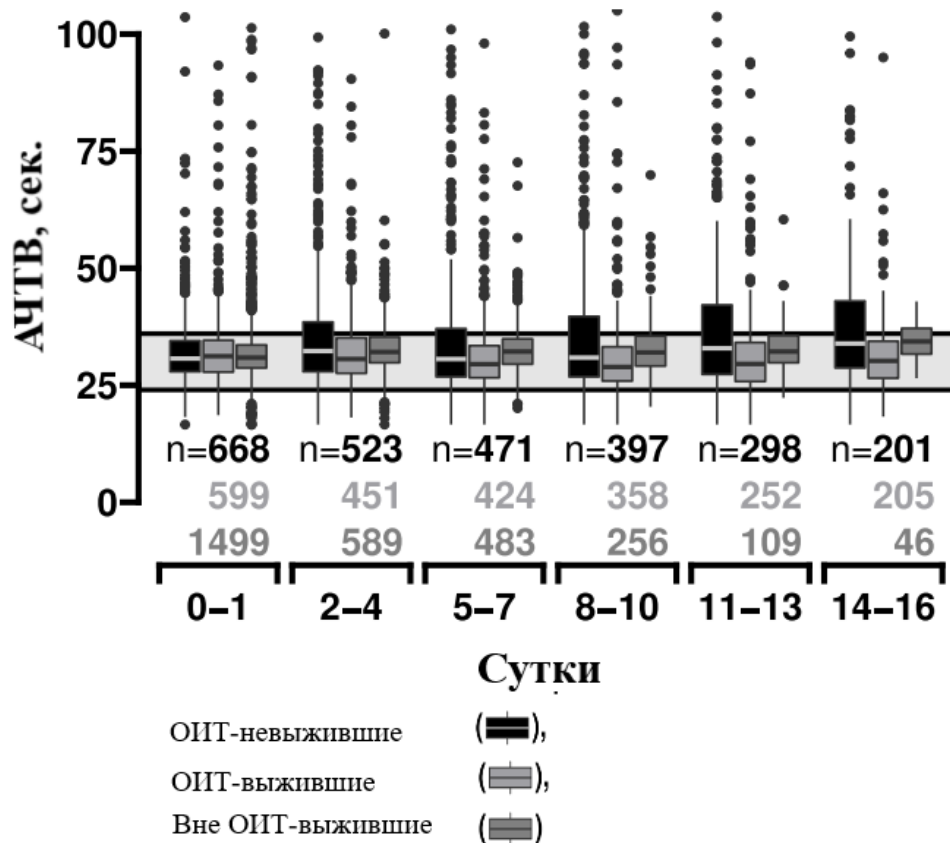
**Таблица 3** - Данные параметров коагулограммы пациентов в одной из клиник.

Параметр (диапазон нормы)	При поступлении	На терапии	Тяжесть состояния		Степень дыхательной недостаточности	
			Среднее	Тяжелое	I	II
Количество пациентов	30	106				
Возраст	68 (59-74)	59 (51-69)				
<b>Коагулограмма</b>						
Всего измерений	30	120	81	39	65	55
Фибриноген, г/л (2,67-4,37)	5.85 (5.27-6.88)	6.3 (4.68-7.21)	6.4 (4.9-7.22)	5.83 (4.59-7.2)	6.7 (5-7.25)	6.1 (4.5-7.18)
ПВ, сек (11,5-14,8)	15.9 (15-17.5)	15.6 (13.4-17.3)	15.1 (13.4-16.9)	15.8 (13.2-17.6)	15.1 (13.5-17.1)	15.8 (13-17.5)
МНО (0,9-1,2)	1.24 (1.16-1.38)	1.25 (1.14-1.39)	1.24 (1.13-1.36)	1.31 (1.21-1.4)	1.23 (1.13-1.37)	1.3 (1.19-1.4)
АЧТВ, сек (25,1-36,5)	31.6 (28.2-32.6)	30.4 (27.2-33)	30.6 (27.8-33)	29.5 (27-32.6)	30.4 (27.2-33.4)	30.7 (27.4-32.9)

Параметры стандартных коагулологических тестов были проанализированы также в других клиниках на протяжении более длительного периода исследования. Динамику лабораторных маркеров анализировали в образцах крови, взятых в 0–1-й день (при поступлении), затем на 2–4-й день (между 2–4-м днем), 5–7-й день и т. д. На рисунке 7 показана динамика АЧТВ у пациентов с различной степенью тяжести течения болезни в зависимости от продолжительности пребывания в госпитале.

По результатам теста АЧТВ (рисунок 7) видно, что он не отображает какие-либо существенные изменения в гемостазе, если вообще обнаруживает их, при этом большинство значений остаются в пределах референсного диапазона. Также видно, что АЧТВ у невыживших пациентов постепенно

увеличивается со временем, что может указывать на дефицит или дисфункцию одного или нескольких факторов свертывания, что приводит к гипокоагуляции.



**Рисунок 7** – Динамика АЧТВ. Диапазон норм: 24-38 сек. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разделены в зависимости от тяжести заболевания: невыжившие (черные боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания и умерли; выжившие в отделении интенсивной терапии (светло-серые боксы) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания и были выписаны в связи с улучшением состояния; пациенты, не находившиеся в отделении интенсивной терапии (темно-серые боксы), не были госпитализированы в отделение интенсивной терапии во время пребывания и были выписаны в связи с улучшением состояния. Серые области показывают эталонные диапазоны тестов. Количество образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

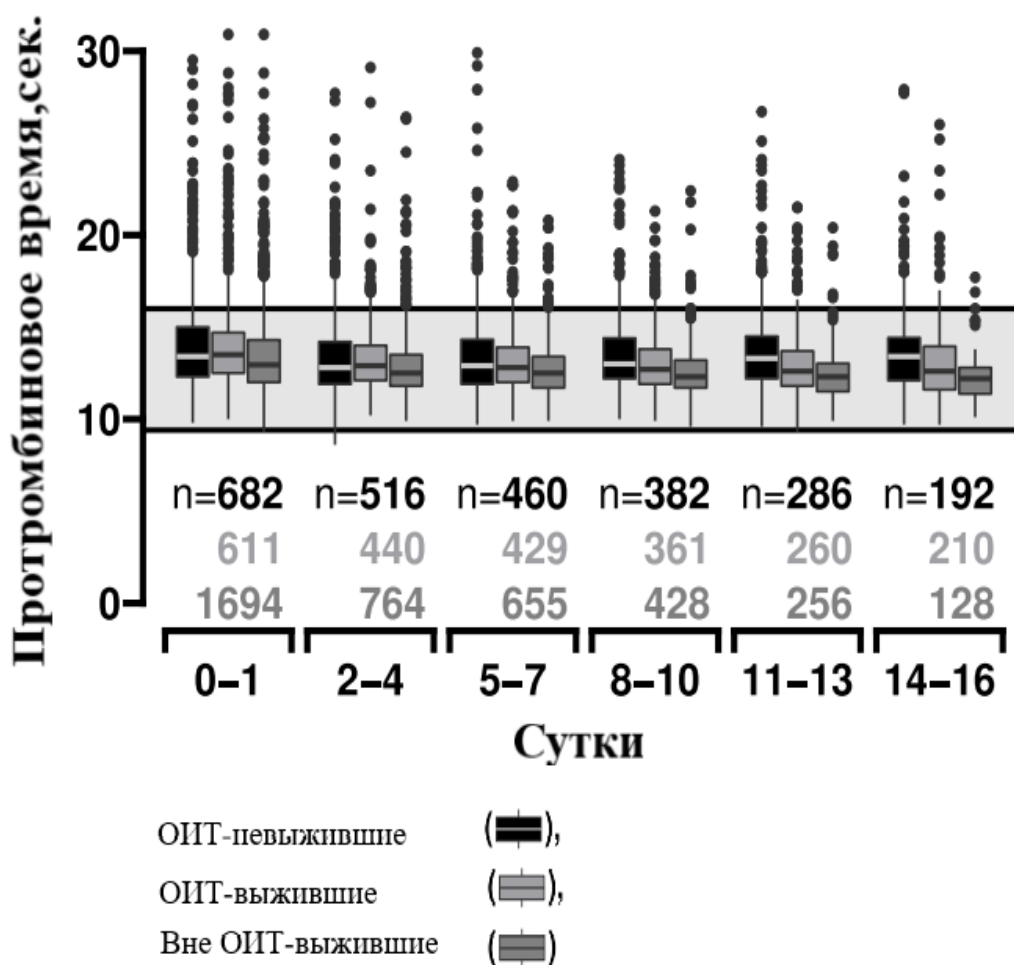
Однако, в контексте COVID-19 в некоторых исследованиях сообщалось, что удлинение АЧТВ также может быть связано с системной воспалительной реакцией, гиперкоагуляционным состоянием и повышенным риском тромбоза.

По результатам теста протромбинового времени (рисунок 8) также как и для АЧТВ большинство значений находятся в диапазоне норм и можно сказать, что данный тест с большой вероятностью не способен отобразить истинное состояние гемостаза при COVID-19.

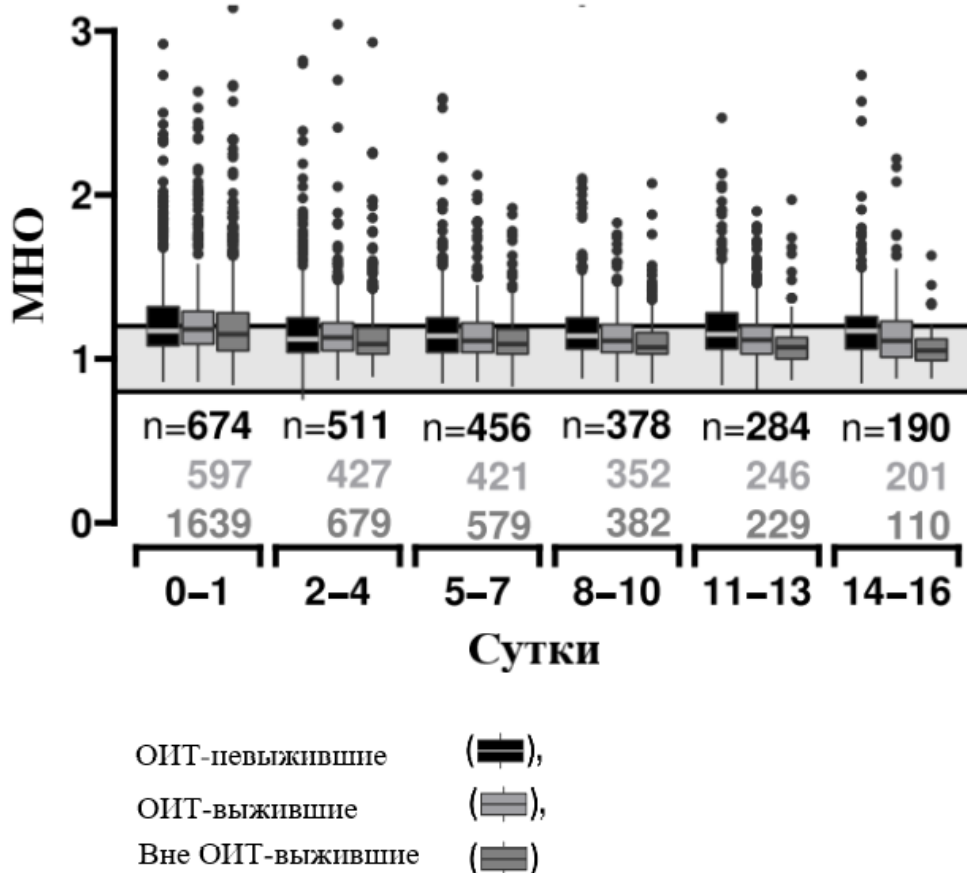
В случае показателя международного нормализованного отношения (МНО), который корректирует разбросы в протромбиновом времени, большинство значений также находятся в диапазоне норм (рисунок 9).

Согласно классическим тестам АЧТВ, протромбинового времени и МНО, система свертывания у пациентов с COVID-19 находится либо в норме, либо несколько подавлена и в течение всего времени лечения её состояние практически не меняется.

Уровень фибриногена у большинства пациентов (83,9%, n=2145 из 2556) (таблица 4) при госпитализации превышает верхний предел нормы (ВПН). При этом пациентов с повышенным фибриногеном поступивших в ОИТ (86,8%, n=1035 из 1192) достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем пациентов, поступивших во все остальные отделения – 83,9 % (n=1110 из 1364). Также при поступлении уровень фибриногена – 6,1 г/л (n=1035 из 1192) у пациентов из ОИТ достоверно выше ( $p < 0,0001$ ), чем у пациентов поступивших во все остальные отделения – 5,6 г/л (n=1110 из 1364), а уровень фибриногена – 6,0 г/л (n=642 из 1192) при поступлении у умерших пациентов из ОИТ достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у выписавшихся пациентов из ОИТ (n=550 из 1192).



**Рисунок 8** – Динамика протромбинового времени. Диапазон норм: 9-15 сек. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разделены в зависимости от тяжести заболевания: невыжившие (черные боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания и умерли; выжившие в отделении интенсивной терапии (светло-серые боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания в клинике и были выписаны в связи с улучшением состояния; пациенты, не находившиеся в отделении интенсивной терапии и были выписаны в связи с улучшением состояния. Серые области показывают эталонные диапазоны тестов. Количества образцов показаны под прямоугольниками соответствующими цветами.



**Рисунок 9** – Динамика МНО. Диапазон норм: 0,9-1,3 сек. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разделены в зависимости от тяжести заболевания: невыжившие (черные боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания в клинике и умерли; выжившие в отделении интенсивной терапии (светло-серые боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания в клинике и были выписаны в связи с улучшением состояния; пациенты, не находящиеся в отделении интенсивной терапии (темно-серые боксы), которые не были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и были выписаны в связи с улучшением состояния. Серые области показывают эталонные диапазоны тестов. Количества образцов показаны под прямоугольниками соответствующими цветами.

**Таблица 4 – Показатели для фибриногена при госпитализации**

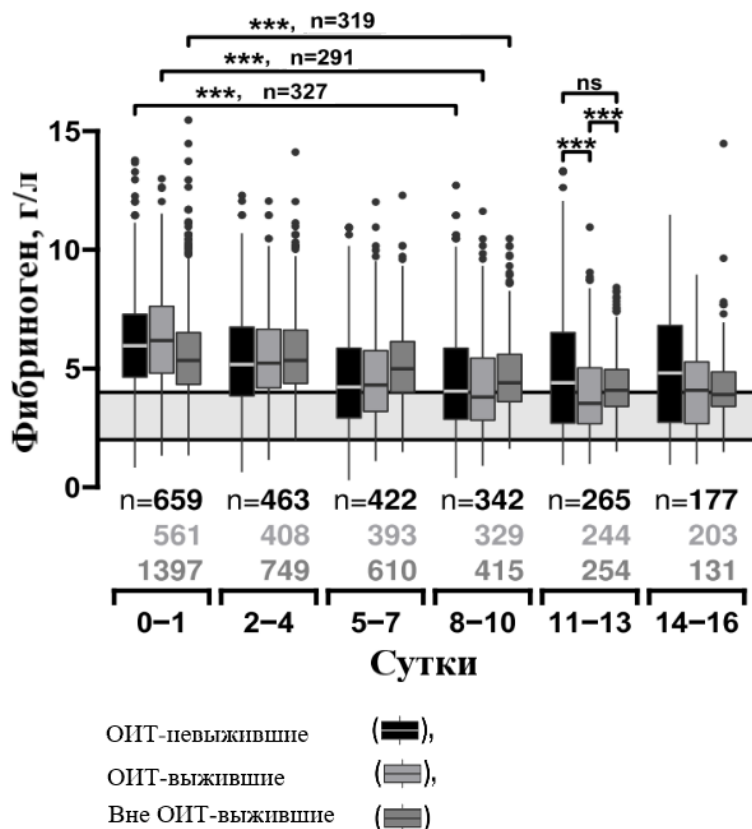
При поступлении, медиана (Q1-Q3)	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ			значение-p	
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход	Пациенты, ОИТ/ТО	Пациенты ОИТ, выписка/летальный исход
Фибриноген, >1 ВПН (>4 г/л)	83.9%, (2145 из 2556)	81.4%, (1110 из 1364)	86.8%, (1035 из 1192)	88.0%, (484 из 550)	85.8%, (551 из 642)	<0.001	ns
Фибриноген, г/л (Норма: 2.0-4.0)	5.6 (4.5-6.9), n=2556	5.3 (4.3-6.6), n=1364	6.1 (4.8-7.5), n=1192	6.2 (4.9-7.7), n=550	6.0 (4.6-7.3), n=642	<0.0001	<0.05

ns – различие статистически незначимо

На рисунке 10 приведена динамика изменения концентрации фибриногена в крови пациентов в зависимости от времени (дни) пребывания в стационаре и тяжести состояния. В среднем в ходе лечения уровень фибриногена снижается и для выживших из ОИТ и не реанимационных отделений приходит к верхней границе нормы.

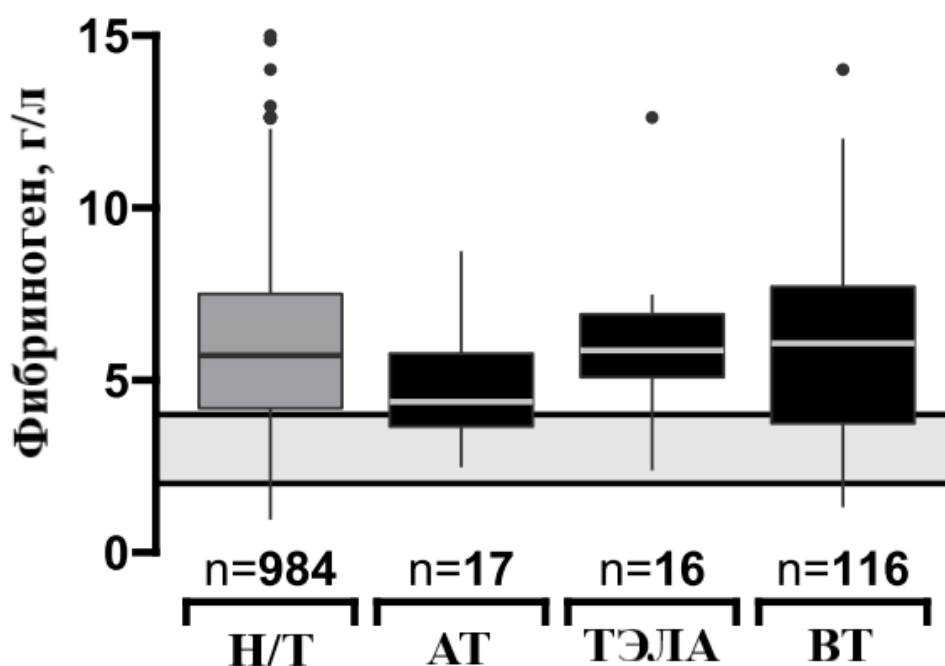
Суммируя, можно сказать, что согласно классическим тестам гемостаза (АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген), в среднем нет сильных отклонений от нормы ни до, ни во время антикоагулянтной терапии и эти результаты сходятся между разными клиниками.

Чтобы оценить, насколько могут быть связаны высокие значения фибриногена с риском тромботических осложнений (рисунок 11), мы проанализировали последовательные ультразвуковые исследования пациентов (КТ-ангиографию для диагноза ТЭЛА) чтобы выявить периоды, за которые при первом обследовании не было выявлено признаков наличия тромба, а в результате последующего обследования было обнаружено либо отсутствие



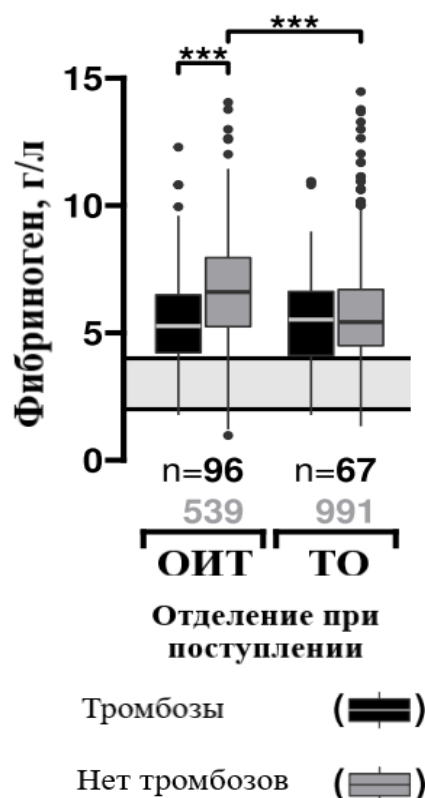
**Рисунок 10** – Динамика фибриногена. Диапазон норм: 2-4 г/л. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разбиты по группам в зависимости от тяжести заболевания: невыжившие (черные боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания в клинике и умерли; выжившие в отделении интенсивной терапии (светло-серые боксы) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания в клинике и были выписаны в связи с улучшением состояния; пациенты, не находящиеся в отделении интенсивной терапии (темно-серые боксы), не были госпитализированы в отделение интенсивной терапии во время пребывания в клинике и были выписаны в связи с улучшением состояния. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни (непарные выборки) и критерий суммы рангов Уилкоксона (парные выборки); ns – статистически незначимо, \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серые области показывают эталонные диапазоны тестов. Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

тромбоза (Н/Т), либо наличие тромбоза вен (ВТ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоза артерий (АТ). Аналогичное исследование было проведено для D-димера. Уровень фибриногена во всех группах был выше нормы, но достоверной разницы между ними не было.



**Рисунок 11** – Максимальный уровень фибриногена, наблюдаемый в периоды между двумя последовательными ультразвуковыми исследованиями в группах с обнаруженным тромбозом (различной локализации) или без тромбоза. В анализе используются сроки, за которые при первом обследовании не было выявлено признаков наличия тромба, а в результате последующего обследования были обнаружены либо отсутствие тромбоза (Н/Т), либо наличие тромбоза вен (ВТ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоза артерий (АТ). Периоды длительностью <2 и >8 дней исключались из анализа. Диапазон норм для фибриногена: 2-4 г/л. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Краскела-Уоллиса. Серая область показывает диапазон нормальных значений.

Из рисунка 12 видно, что при поступлении в стационар у пациентов нет значительной корреляции между тяжестью состояния и наличием тромботических осложнений. У пациентов без тромбозов при поступлении и направленных изначально в ОИТ была самая высокая медиана концентрации фибриногена – 6,6 [2,4-7,9, n=539] г/л, отличие от других групп было статистически значимым ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 12** – Уровень фибриногена у пациентов с (черные прямоугольники) и без (серые прямоугольники) тромбозов при поступлении в соответствующие отделения. Диапазон норм: 2-4 г/л. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серая область показывает диапазон нормальных значений. Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

У пациентов с тромбозами при поступлении, первоначально направленных в ОИТ, была самая низкая медиана концентрации фибриногена – 5,3 [4,2-6,5, n=96] г/л. Пациенты, изначально направленные в ТО, имели почти одинаковые медианы концентрации фибриногена независимо от наличия тромбоза при поступлении: 5,5 [4,1-6,6, n=67] г/л у пациентов с тромбозом и 5,4 [4,5-6,7, n=991] г/л у больных без него.

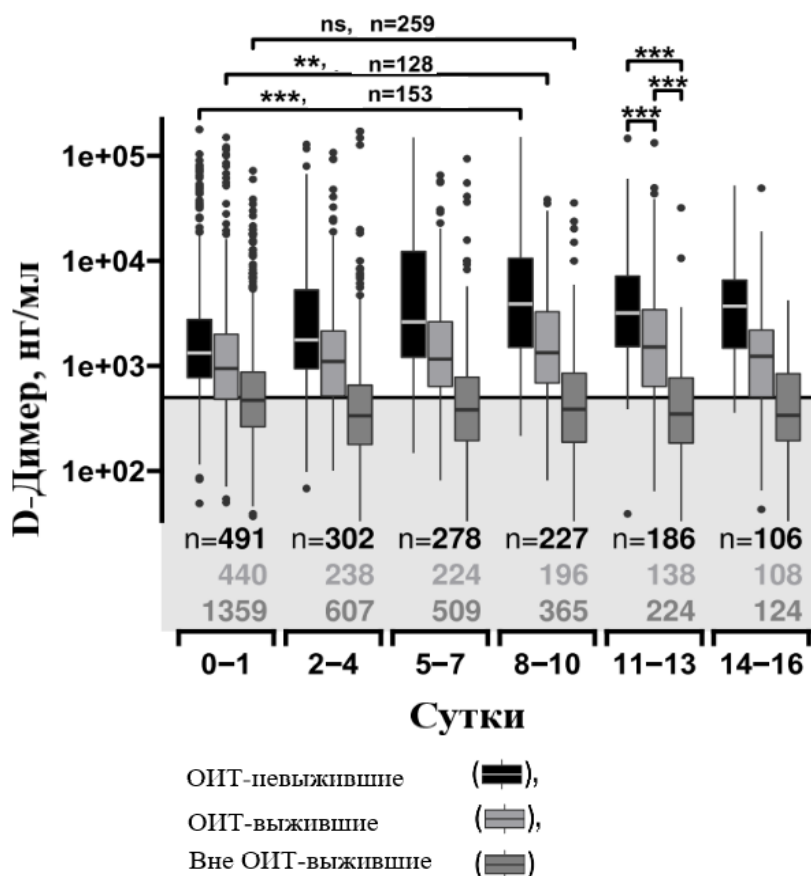
Таким образом, похоже, что уровень фибриногена мало что говорит о состоянии гемостаза у пациентов с COVID-19. Суммируя, можно сказать, что исследование динамики изменения уровня фибриногена у пациентов с COVID-19 показало сильное увеличение уровня у большинства пациентов.

### **3.2 Динамика D-димера в процессе лечения пациентов с COVID-19 и зависимость частоты тромботических осложнений от его уровня**

D-димер является маркером гиперкоагуляции и фибринолиза, поэтому изучение этого маркера является важной частью мониторинга состояния пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях, когда наблюдаются повышенные риски развития тромбоэмболических осложнений.

На рисунке 13 приведена динамика изменения уровня D-димера в крови пациентов в зависимости от времени (дни) их пребывания в стационаре и тяжести состояния. Пациенты ОИТ, образцы крови которых были проанализированы в течение 24 часов после поступления, обычно имели высокие уровни D-димера.

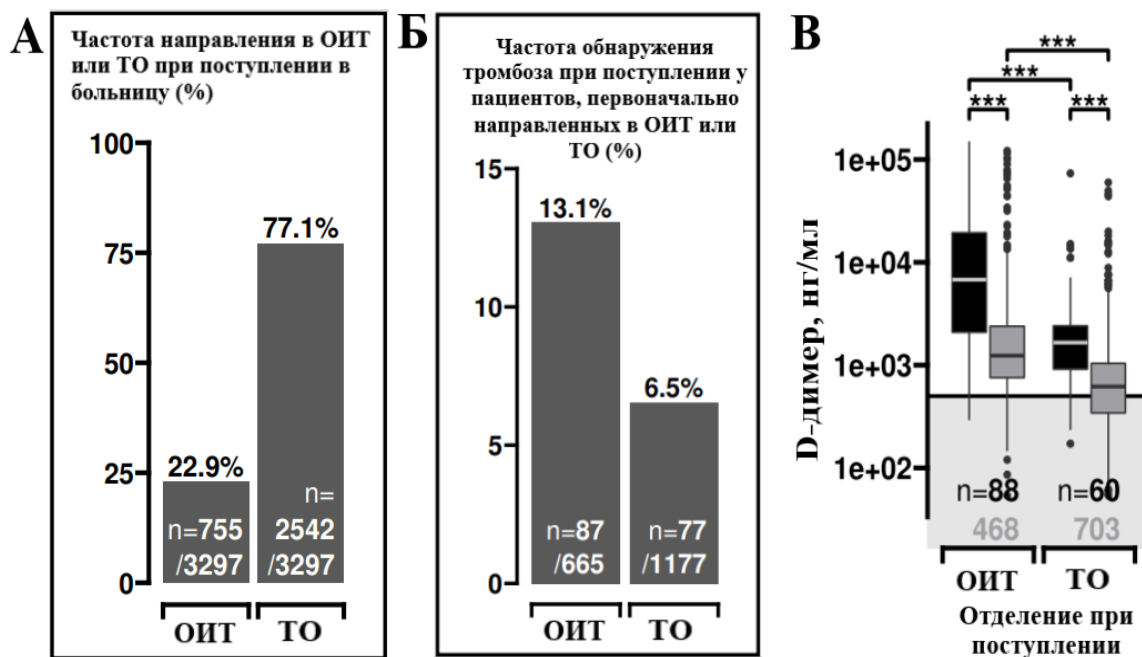
Во время дальнейшего пребывания в стационаре медианные уровни D-димера у пациентов, не находившихся в отделении интенсивной терапии, не



**Рисунок 13** – Динамика уровня D-димера в ходе лечения. Диапазон норм для D-димера: 0-500 нг/мл. Используется логарифмическая шкала. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания в стационаре, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разбиты по группам в зависимости от тяжести заболевания: невыжившие (черные боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания и умерли; выжившие в отделении интенсивной терапии (светло-серые боксы) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания в стационаре и были выписаны в связи с улучшением состояния; пациенты, не находившиеся в отделении интенсивной терапии (темно-серые боксы), не были госпитализированы в отделение интенсивной терапии во время пребывания в клинике и были выписаны в связи с улучшением состояния. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни (непарные выборки) и критерий суммы рангов Уилкоксона (парные выборки); ns – статистически незначимо, \*\* – значение  $p < 0,01$ , \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серые области показывают эталонные диапазоны тестов. Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

увеличивались: например, медианные уровни составляли 470 [262–875, n = 1359] нг/мл в день 0-1 и 386 [188–852, n=365] нг/мл на 8-10-й день. Медианные уровни выживших и невыживших в отделении интенсивной терапии постоянно росли к 8-10 дню; однако у выживших в ОИТ наблюдался умеренный рост уровня D-димера, в то время у невыживших эти уровни повышались более резко: медиана уровней у выживших в ОИТ составила 944 [481-2003, n=440] нг/мл в день 0-1 и 1333 [686-3270, n=196] нг/мл на 8-10-й день; медианные уровни у невыживших составили 1326 [771-2768, n=491] нг/мл в день 0-1 и 3881 [1502-10586, n=227] нг/мл в день 8-10. Рост уровней D-димера у пациентов с COVID-19, выживших и не выживших в отделении интенсивной терапии, был статистически значимым ( $p < 0,01$ , парные выборки). Различия в уровнях D-димера на 11-13 день у пациентов, не находившихся в ОИТ, а также находившихся в ОИТ выживших и невыживших пациентов, также были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Когорта пациентов с инфекцией COVID-19, которые были первоначально госпитализированы, повторно госпитализированы (не менее чем через 3 дня после предыдущей выписки) или переведены из больниц, где они не получали специфического лечения COVID-19, была разделена в соответствии с отделением при поступлении и присутствием тромботического осложнения. Пациентов обычно направляли либо в отделение интенсивной терапии, либо в терапевтическое отделение из отделения неотложной помощи в течение 12 часов после поступления в зависимости от тяжести их состояния. В нашей когорте (рисунок 14А) 22,9% (n=755 из 3297) пациентов были первоначально направлены в отделение интенсивной терапии и 77,1% (n=2542 из 3297) в ТО. Большинство пациентов (56,9%, n=1842 из 3297) были обследованы на наличие тромботических осложнений в течение 3 дней после поступления.



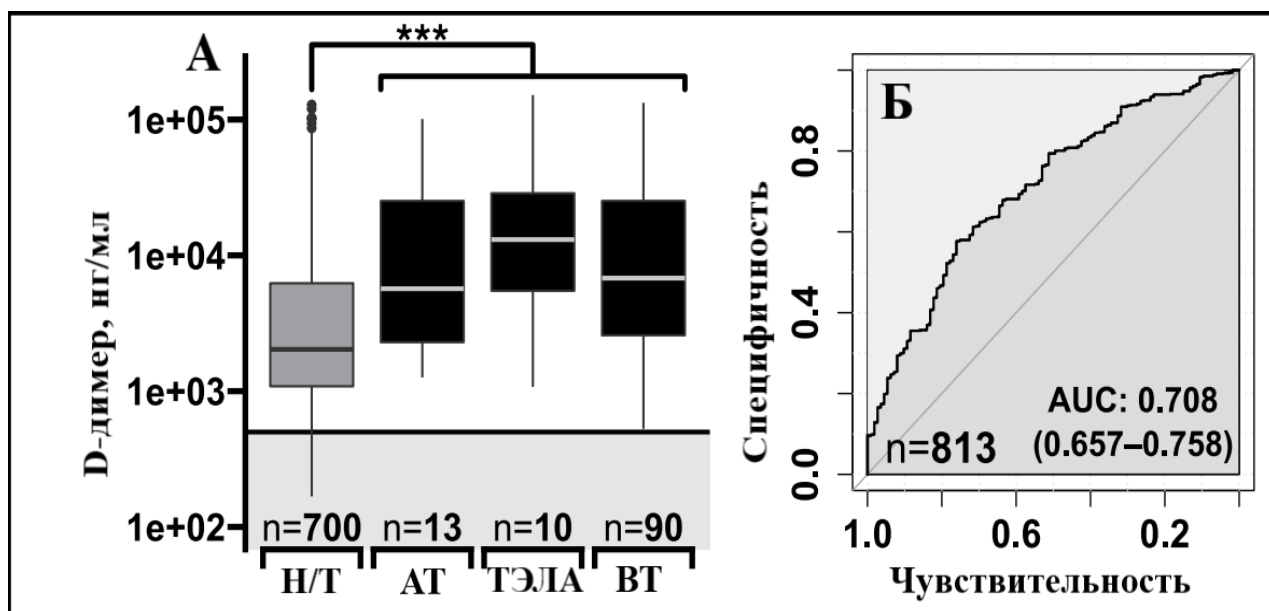
**Рисунок 14** – Исходные маркеры свертывания были получены с использованием образцов крови, взятых в течение 24 часов после поступления. Считали, что у больного тромбоэмболия при поступлении, если она была выявлена в течение трех дней после поступления при первой инструментальной диагностике. Первоначально пациенты направлялись либо в ОИТ (отделение интенсивной терапии), либо в ТО (терапевтическое отделение – общая палата для пациентов с COVID-19) в течение 12 часов после поступления из отделения неотложной помощи в зависимости от их состояния. **А** – Частота направления пациентов в ОИТ ( $n = 755$  из  $3297$ ) или ТО ( $n = 2542$  из  $3297$ ) из отделения неотложной помощи. **Б** – Частота выявления тромбоза при поступлении у пациентов, поступивших в ОИТ или ТО. **В** – Уровень D-димера у пациентов с (черные прямоугольники) и без (серые прямоугольники) тромбозов при поступлении в ОИТ или ТО. Диапазон норм D-димера: 0-500 нг/мл. Используется логарифмическая шкала. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серая область показывает диапазон нормальных значений. Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

Наличием тромбоза у пациента при поступлении считали факт тромбоза, если он был выявлен в течение трех дней после поступления в клинику при первой диагностике. Пациенты с тромбозом (с проведенным инструментальным обследованием) при поступлении исходно направлялись в ОИТ в 2 раза чаще, чем в ТО: 13,1% (n=87 из 665) пациентов, направленных в ОИТ против 6,5% (n= 77 из 1177 пациентов) больных, направленных в ТО (рисунок 14Б).

Образцы крови пациентов брали в течение 24 часов после поступления. У пациентов с тромбозом при поступлении, первоначально направленных в ОИТ, был отмечен самый высокий медианный уровень D-димера (рисунок 14В) – 6779 [2089-19400, n=88] нг/мл. Самый низкий медианный уровень D-димера был у пациентов без тромбозов при поступлении в ТО – 619 [343-1039, n=703] нг/мл. Пациенты без тромбоза при поступлении, направленные в ОИТ, и пациенты с тромбозом при поступлении, направленные в ТО, имели почти одинаковые уровни D-димера: 1236 [756-2392, n=498] и 1657 [914-2412, n= 60] нг/мл. Различия в уровне D-димера между пациентами, направленными в ОИТ или ТО, и различия между пациентами с тромбозом при поступлении и без были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ).

Чтобы оценить, насколько высокие значения D-димера могут быть связаны с риском тромботических осложнений, мы проанализировали последовательные ультразвуковые исследования и КТ (рисунок 15) чтобы обнаружить периоды, за которые при первом обследовании не было выявлено признаков наличия тромба, а в результате последующего обследования было выявлено либо отсутствие тромбоза (Н/Т), либо тромбоз вен (ВТ), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоз артерий (АТ). С помощью этой методики можно однозначно сказать, в какие сроки сформировалось тромботическое осложнение, и все показатели анализа в них относятся только к этим периодам. Периоды времени, во время которых

обнаружено тромботическое осложнение, имели статистически более высокие уровни D-димера, чем периоды, в течение которых тромботических осложнений не выявили (рисунок 15А).



**Рисунок 15** – Максимальный уровень D-димера, наблюдаемый в периоды между двумя последовательными исследованиями УЗИ или КТ-ангиографии для ТЭЛА. В анализе используются сроки, за которые при первом обследовании не было выявлено признаков наличия тромба, а в результате последующего обследования были выявлены: отсутствие тромбоза (Н/Т), тромбоз вен (BT), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоз артерий (АТ). Периоды длительностью <2 и >8 дней исключались из анализа. А – Максимальные уровни D-димера в плазме пациентов без или с тромбозом различной локализации в периоды между повторными исследованиями. Диапазон норм для D-димера: 0-500 нг/мл. Используется логарифмическая шкала. Б – ROC-кривая для максимальных значений D-димера, полученных за исследуемый период. Можно использовать в качестве предиктора тромбоза. Пороговое значение D-димера составляет 2500 нг/мл. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серая область показывает диапазон нормальных значений.

ROC-анализ показателей D-димера с пороговым значением 2500 нг/мл дал AUC=0,708 (рисунок 15Б), указывая на то, что высокие значения D-димера связаны с образованием тромбов. Пороговое значение для D-димера было выбрано, опираясь на ранее полученные результаты [169]. Повышение порогового значения не приводило к увеличению AUC.

Из полученных результатов видно, что у тяжелых пациентов уровень D-димера выше. Поскольку повышение уровня D-димера является результатом активного фибринолитического процесса и, следовательно, активации системы свертывания, мы видим, что тяжесть заболевания коррелирует в среднем с более интенсивным формированием фибриновых сгустков и более выраженной гиперкоагуляцией. Однако, анализ D-димера не является идеальным для прогноза риска тромботических осложнений, т.к. уровень D-димера повышается и при таком физиологическом состоянии, как беременность, и патологических состояниях, таких как рак, диабет, некоторые заболевания печени и почек, воспаление и хирургическое вмешательство, поэтому анализ следует интерпретировать в сочетании с более специфическими тестами.

### 3.3 Динамика тромбоцитов

При госпитализации уровень тромбоцитов в среднем у пациентов с COVID-19 находится в норме –  $197 \times 10^9$  клеток/л (таблица 5). У пациентов ОИТ при поступлении количество клеток в среднем ( $190 \times 10^9$  клеток/л) достоверно ниже ( $p < 0,0001$ ), чем у пациентов при поступлении в терапевтические и отделения не ОИТ – ( $204 \times 10^9$  клеток/л), однако, несмотря на это, они также находятся в диапазоне нормальных значений. Такая же картина наблюдается и среди выписанных и умерших пациентов ОИТ при поступлении. Количество тромбоцитов в среднем ( $201 \times 10^9$  клеток/л) у

выписанных достоверно выше ( $p < 0,0001$ ), чем у умерших ( $182 \times 10^9$  клеток/л), но также соответствует норме.

**Таблица 5** – Число тромбоцитов (в  $10^9$  клеток/л крови) при госпитализации у пациентов с COVID-19.\*

При поступлении, медиана (Q1-Q3)	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ			значение-р	
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход	Пациенты, ОИТ/ТО	Пациенты ОИТ, выписка/летальный исход
Тромбоциты, $50-100 \times 10^9/л$	3.7%, (115 из 3079)	2.0%, (36 из 1773)	6.0%, (79 из 1306)	3.7%, (23 из 616)	8.1%, (56 из 690)	<0.0001	=0.001
Тромбоциты, $<50 \times 10^9/л$	0.7%, (21 из 3079)	0.3%, (5 из 1773)	1.2%, (16 из 1306)	0.6%, (4 из 616)	1.7%, (12 из 690)	<0.01	ns
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ (Норма: 180-380)	197 (154-255), n=3079	204 (163-258), n=1773	190 (144-249), n=1306	201 (153-264), n=616	182 (135-232), n=690	<0.0001	<0.0001

\* В скобках в первых двух строках таблицы приведено абсолютное количество пациентов. В третьей строке таблицы даны медианы и разброс значений.

ns – различие статистически незначимо

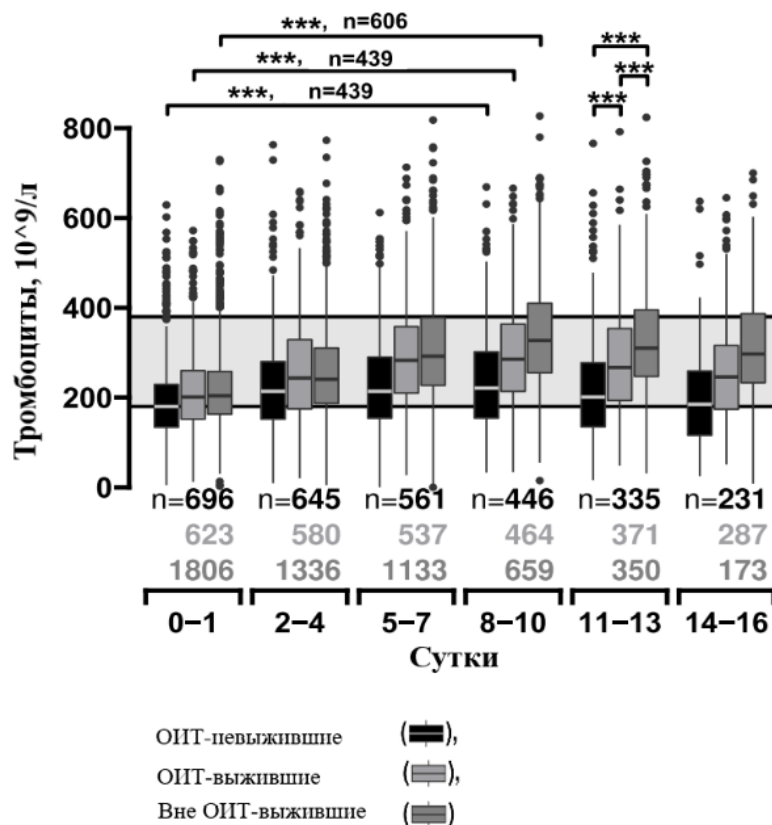
У 3,7% (n=115 из 3079) пациентов при поступлении количество тромбоцитов снижено и находится в диапазоне  $(50-100) \times 10^9$  клеток/л, и таких пациентов среди терапевтических и отделений не ОИТ – 2% (n=36 из 1773) достоверно меньше ( $p < 0,0001$ ), чем пациентов ОИТ – 6% (n= 79 из 1306). Выписанных пациентов из ОИТ – 3,7% (n=23 из 616) с таким уровнем тромбоцитов также достоверно меньше ( $p=0,001$ ), чем пациентов умерших в ОИТ – 8,1% (n=56 из 690).

У 0,7% (n=21 из 3079) пациентов при госпитализации количество тромбоцитов находится на крайне низких значениях –  $<50 \times 10^9$  клеток/л, и таких пациентов среди терапевтических и отделений не ОИТ – 0,3% (n=5 из 1773) достоверно меньше ( $p < 0,01$ ), чем пациентов ОИТ – 1,2% (n= 16 из 1306). Различий между умершими и выписанными пациентами из ОИТ нет.

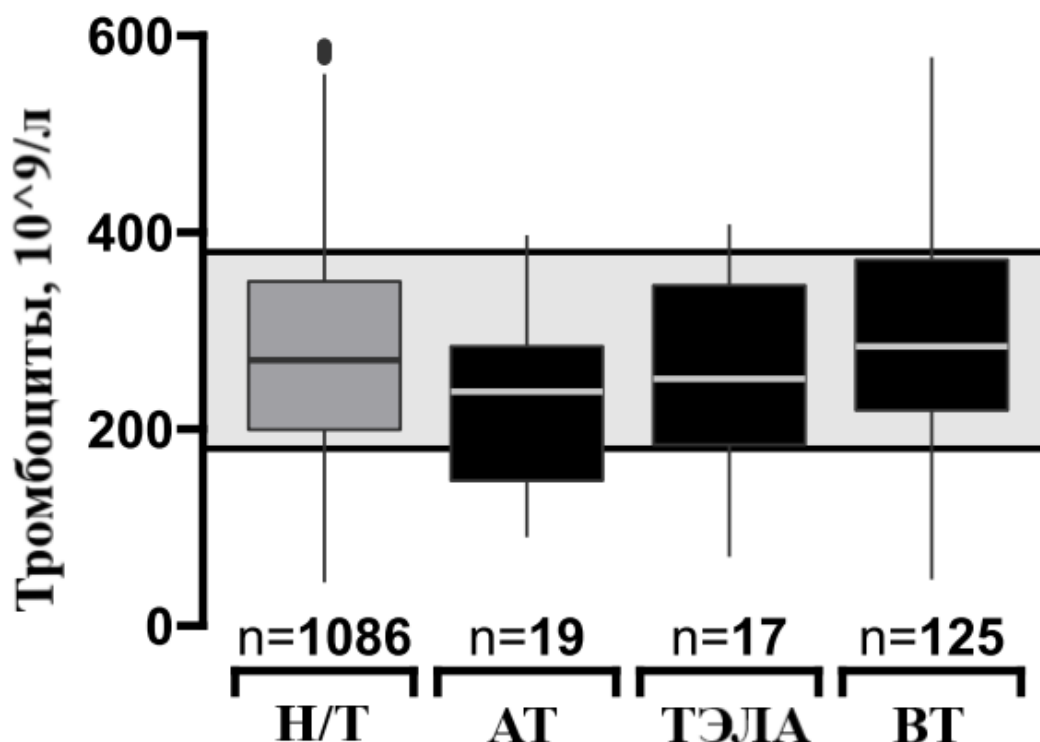
На рисунке 16 приведена динамика изменения количества тромбоцитов в крови пациентов в зависимости от времени (дни) пребывания в стационаре и тяжести состояния. По нему видно, что при поступлении в клинику количество тромбоцитов у всех пациентов находится на нижней границе нормы и во время лечения для пациентов ТО и выживших в ОИТ уровень клеток уже к 5-7 суткам возвращаются к средним значениям нормы, в то время как у невыживших пациентов ОИТ они продолжают оставаться на нижней границе. На 11-13 сутки уровень тромбоцитов достоверно отличается между каждой группой и находится на более высоких значениях в ряде пациентов: ОИТ невыжившие => пациенты ОИТ выжившие => пациенты ТО. Тем не менее, в среднем количество тромбоцитов для каждой группы всегда находится в норме.

На рисунке 17 приведен анализ зависимости тромботических осложнений от количества тромбоцитов. Уровень тромбоцитов во всех группах соответствует нормальным значениям и достоверной разницы между ними нет.

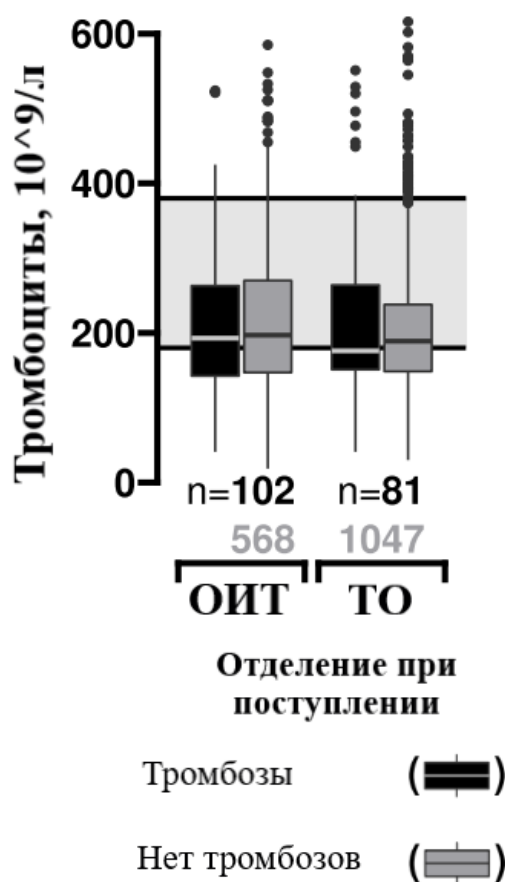
Из рисунка 18 видно, что при поступлении в стационар у пациентов нет корреляции между тяжестью состояния и наличием тромботических осложнений и в среднем количество тромбоцитов находится в диапазоне нормы.



**Рисунок 16** – Динамика тромбоцитов у пациентов с COVID-19. Диапазон норм:  $180-380 \times 10^9$  клеток/л. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания в клинике, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разбиты по группам в зависимости от тяжести заболевания: невыжившие (черные ящики), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания и умерли; выжившие в отделении интенсивной терапии (светло-серые ящики) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания и умерли (черные боксы); выжившие в отделении интенсивной терапии, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания и были выписаны в связи с улучшением состояния (светло-серые боксы); пациенты, не находившиеся в отделении ОИТ (темно-серые боксы), которые не были госпитализированы в ОИТ во время пребывания в клинике, и были выписаны в связи с улучшением состояния. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни (непарные выборки) и критерий суммы рангов Уилкоксона (парные выборки); \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серые области показывают эталонные диапазоны тестов. Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.



**Рисунок 17** – Максимальное количество тромбоцитов, наблюдаемое в периоды между двумя последовательными исследованиями УЗИ или КТ-ангиографии для ТЭЛА в группах пациентов без тромбозов и с тромбозами различной локализации. В анализе используются сроки, за которые при первом обследовании не было выявлено признаков наличия тромба, а в результате последующего обследования были выявлены либо отсутствие тромбоза (Н/Т), либо тромбоз вен (ВТ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоз артерий (АТ). Периоды длительностью <2 и >8 дней исключались из анализа. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Краскела-Уоллиса. Серая область показывает диапазон нормальных значений для количества тромбоцитов: (180-380) ×10<sup>9</sup> клеток/л.



**Рисунок 18** – Уровень тромбоцитов у пациентов с (черные прямоугольники) и без (серые прямоугольники) тромбозов при поступлении в соответствующие отделения. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Серая область показывает диапазон нормальных значений для количества тромбоцитов:  $180-380 \times 10^9$  клеток/л. Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

### 3.4 Динамика других гематологических показателей

Медианы большинства других маркеров у пациентов с COVID-19 из разных отделений при госпитализации (антитромбин III, RBC, WBC, NEUT и др.), представлены в таблице 6, и, за исключением ферритина, не показывали каких-либо значительных отклонений от референсных значений.

У всех пациентов при поступлении завышен С-реактивный белок. У умерших пациентов ОИТ он достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше – 117,8 (60,5-190,8) мг/л, чем у пациентов выписанных из ОИТ – 99,1 (44,9-157,9) мг/л, как и у выписанных пациентов из терапевтических и других не реанимационных отделений – 40,2 (14,2-80,0) мг/л.

С ферритином наблюдается аналогичная картина. У всех пациентов при поступлении он завышен. У умерших пациентов ОИТ он достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше – 691,8 (378,5-1249,5) нг/л, чем у пациентов выписанных из ОИТ – 513,1 (236,7-979,1) нг/л, как и у выписанных пациентов из терапевтических и других не реанимационных отделений – 384,5 (184,0-737,5) нг/л.

Количество лимфоцитов у большинства пациентов находится на нижней границе нормы. Однако, у группы пациентов, находившихся в ОИТ и впоследствии умерших, уровень лимфоцитов при госпитализации был ниже нормы –  $0,7 \times 10^9$  клеток/л, и достоверно ( $p < 0,0001$ ) отличался от уровня лимфоцитов всех остальных пациентов. Можно сделать вывод, что повышенный С-реактивный белок и ферритин, а также сниженный уровень лимфоцитов, свидетельствуют о сильной воспалительной реакции у пациентов с COVID-19.

На рисунке 19 приведена динамика изменения некоторых гематологических показателей пациентов в зависимости от времени (дни) пребывания в стационаре и тяжести состояния.

Количество эритроцитов в зависимости от времени пребывания в стационаре для пациентов в ОИТ и отделений не ОИТ постепенно падает, и для когорты пациентов «умершие из ОИТ» их уровень опускается ниже нормальных значений.

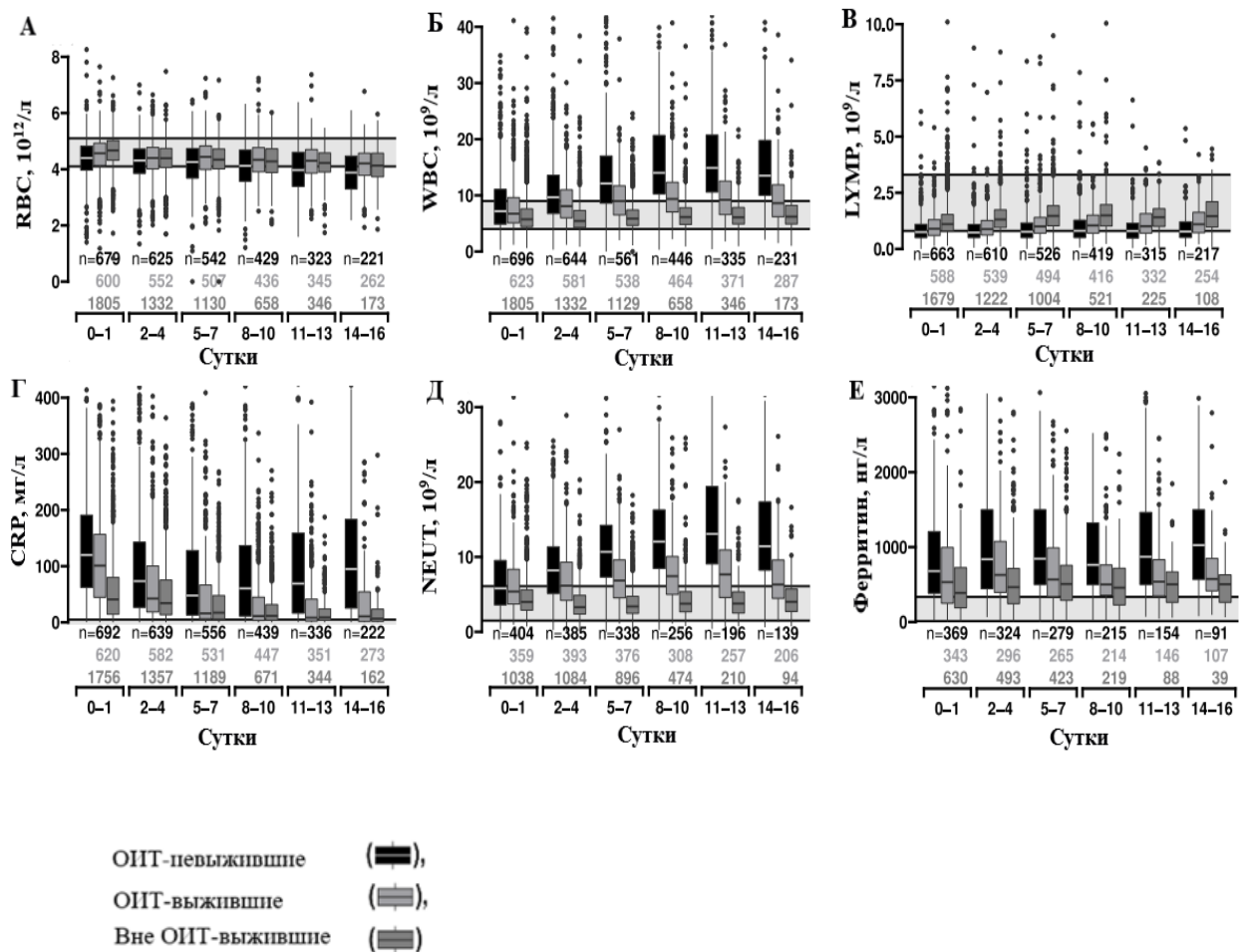
**Таблица 6** – Показатели пациентов с COVID-19, поступивших в разные отделения.

При поступлении, медиана (Q1-Q3)	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ			значение-р	
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход	Пациенты, ОИТ/ТО	Пациенты ОИТ, выписка/летальный исход
Антитромбин III, % (Норма: 66-124)	85.2 (68.8-101.2), n=20	84.4 (83.5-106.8), n=7	86.0 (60.0-101.0), n=13	88.0 (68.0-102.0), n=9	72.0 (55.5-86.2), n=4	ns	ns
RBC, 10 <sup>12</sup> /л (Норма: 4.1-5.1)	4.6 (4.2-5.0), n=3038	4.7 (4.3-5.0), n=1772	4.5 (4.1-4.9), n=1266	4.6 (4.2-5.0), n=593	4.4 (4.0-4.9), n=673	<0.0001	<0.0001
CRP, мг/л (Норма: 0.0-5.0)	64.7 (23.3-122.5), n=2989	40.2 (14.2-80.0), n=1697	108.6 (51.5-176.6), n=1292	99.1 (44.9-157.9), n=615	117.8 (60.5-190.8), n=677	<0.0001	<0.0001
WBC, 10 <sup>9</sup> /л (Норма: 4.0-9.0)	6.2 (4.7-8.8), n=3078	5.8 (4.5-7.7), n=1772	7.2 (5.2-10.6), n=1306	7.1 (5.3-10.2), n=616	7.2 (5.1-11.0), n=690	<0.0001	ns
NEUT, 10 <sup>9</sup> /л (Норма: 1.5-6.1)	4.6 (3.2-6.9), n=1506	4.2 (3.0-5.9), n=904	5.4 (3.6-8.7), n=602	5.3 (3.8-8.1), n=274	5.5 (3.4-9.2), n=328	<0.0001	ns
LYMP, 10 <sup>9</sup> /л (Норма: 0.8-3.3)	1.0 (0.7-1.4), n=2898	1.1 (0.8-1.5), n=1658	0.8 (0.5-1.2), n=1240	0.9 (0.6-1.3), n=582	0.7 (0.5-1.1), n=658	<0.0001	<0.0001
Ферритин, нг/мл (Норма: 11.0-336.0)	500.0 (224.2-902.0), n=1154	384.5 (184.0-737.5), n=562	583.8 (299.0-1096.9), n=592	513.1 (236.7-979.1), n=291	691.8 (378.0-1249.5), n=301	<0.0001	<0.0001

ns – различие статистически незначимо

Лейкоциты у пациентов, которые находились в ОИТ и других отделениях и выжили, в ходе лечения остаются в норме. Для пациентов ОИТ, которые умерли уровень клеток с момента госпитализации начинает быстро повышаться. Похожая картина наблюдается и с нейтрофилами. Для всех реанимационных пациентов их уровень быстро поднимается, особенно для

пациентов ОИТ с летальным исходом. У терапевтических пациентов клетки остаются в диапазоне нормы.



**Рисунок 19** – Дополнительные гематологические маркеры у пациентов в зависимости от тяжести их заболевания. **А** – Количество эритроцитов (RBC). Диапазон норм:  $4,1-5,1 \times 10^{12}$  клеток/л; **Б** – Количество лейкоцитов (WBC). Диапазон норм:  $4-9, 10^9 \times$ клеток/л; **В** – Количество лимфоцитов (LYMP). Диапазон норм:  $0,8-3,3 \times 10^9$  клеток/л; **Г** – С-реактивный белок (CRP). Диапазон норм: 0-5 мг/л; **Д** – Количество нейтрофилов (NEUT). Диапазон норм:  $1,5-6,1 10^9 \times$ клеток/л; **Е** – Ферритин. Диапазон норм: 11-336 нг/л.

Что касается лимфоцитов, то в динамике для пациентов терапевтических и не ОИТ отделений они планомерно растут к средним значениям нормы. У

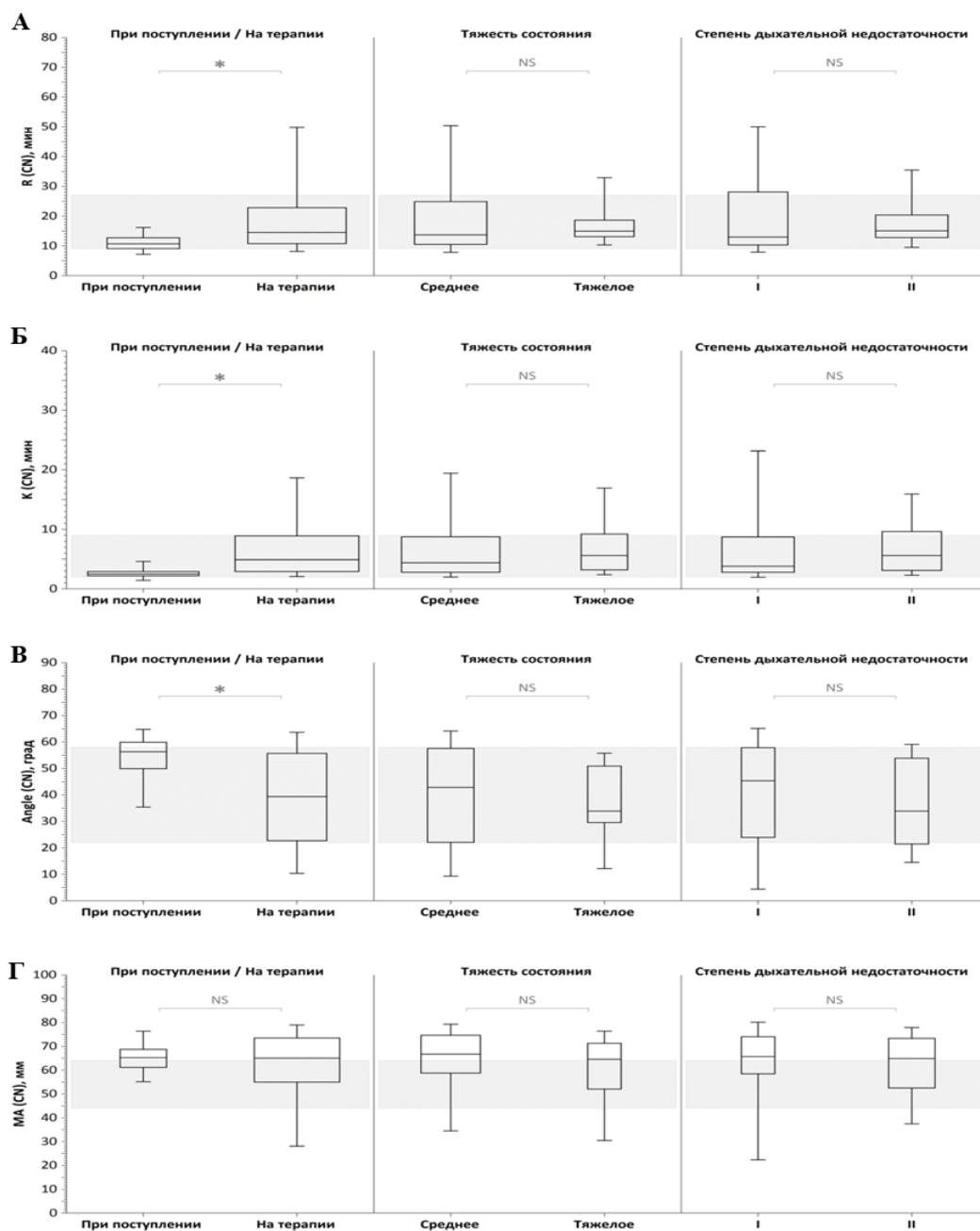
выживших пациентов ОИТ клетки тоже приближаются к более высоким показателям нормы, а вот для пациентов ОИТ с летальным исходом на протяжении всей госпитализации уровень клеток находится ниже нормы.

Концентрация С-реактивного белка во время госпитализации для пациентов вне ОИТ и выживших в ОИТ снижается и к моменту выписки для большинства пациентов приближается к нулю, а для пациентов из ОИТ с летальным исходом на протяжении всей госпитализации уровень CRP остается высоким и в среднем не падает. Что касается ферритина, то для всех пациентов в динамике он остается выше нормы, но для умерших пациентов в ОИТ ферритин выше практически в два раза в отличие от выписанных в ОИТ и пациентов терапевтических и отделений не ОИТ.

Из полученных результатов можно сделать следующие выводы: у тяжелых пациентов падение эритроцитов приводит к нарушению кислородного обмена в тканях и осложнениям, связанным с дыхательной системой, а повышенные лейкоциты, нейтрофилы, С-реактивный белок и ферритин указывают на не эффективную борьбу с воспалением, инфекцией, и сопутствующие им осложнения, связанные с иммунной системой.

### **3.5 Анализ тромбэластографии в группах пациентов**

Кроме стандартных коагулологических показателей у пациентов с COVID-19 с различной степенью тяжести заболевания мы проанализировали во всех участвовавших в исследовании клиниках различные параметры свертывания крови этих пациентов методом тромбэластографии.



**Рисунок 20** – Параметры тромбэластографии в группах пациентов на пике действия антикоагулянтов, полученные в одной из клиник. **А** – R, **Б** – K, **В** – Angle  $\alpha$ , **Г** – MA в группах пациентов: 1) при поступлении или на терапии; 2) в зависимости от тяжести состояния; 3) в зависимости от степени дыхательной недостаточности. Штрихованная область соответствует диапазону нормы. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \* – значение  $p=0,01$ . NS – статистически незначимо. Боксы – 25-й и 75-й процентиля, вертикальные засечки – 5-й и 95-й процентиля, средняя линия – медиана.

В таблице 7 представлены результаты ранних исследований показателей ТЭГ у пациентов при поступлении и в процессе лечения в одной из клиник.

**Таблица 7 – Параметры ТЭГ на пике действия антикоагулянтов**

Параметр (диапазон нормы)	При поступлении	На терапии	Тяжесть состояния		Степень дыхательной недостаточности	
			Среднее	Тяжелое	I	II
<b>ТЭГ (для пациентов на терапии - измерение на пике действия гепарина)</b>						
Всего измерений	29	83	57	26	42	41
R, мин (9-27)	10.7 (9.1-12.7)	14.5 (10.8-22.9)	13.7 (10.5-24.9)	15 (13.1-18.7)	13 (10.3-28.1)	15.1 (12.8-20.4)
K, мин (2-9)	2.5 (2.2-2.9)	4.9 (2.9-8.9)	4.4 (2.8-8.8)	5.6 (3.2-9.2)	3.8 (2.8-8.7)	5.6 (3.1-9.6)
Angle, град (22-58)	56.3 (49.9-59.9)	39.4 (22.7-55.7)	42.9 (22.1-57.6)	33.9 (29.6-50.9)	45.4 (24-57.9)	33.9 (21.5-53.9)
MA, мм (44-64)	65.3 (61.2-68.7)	65 (55-73.5)	66.7 (58.8-74.6)	64.6 (52.1-71.3)	65.7 (58.5-74.1)	64.9 (52.6-73.4)

Кровь на анализ была взята через 3,5-4 часа после введения антикоагулянта, т.е. на пике его действия. Параметры цитратного нативного ТЭГ (рисунок 20) у пациентов при поступлении показали значительную гиперкоагуляцию: R, K, Angle и MA были в области гиперкоагуляции в 24%, 17%, 48% и 54% случаев, соответственно (таблица 8).

После начала антикоагулянтной терапии для части пациентов наблюдался эффект от введения НМГ в виде уменьшения скоростей роста сгустка (K), тем не менее значительная часть пациентов оставалась в гиперкоагуляции. По

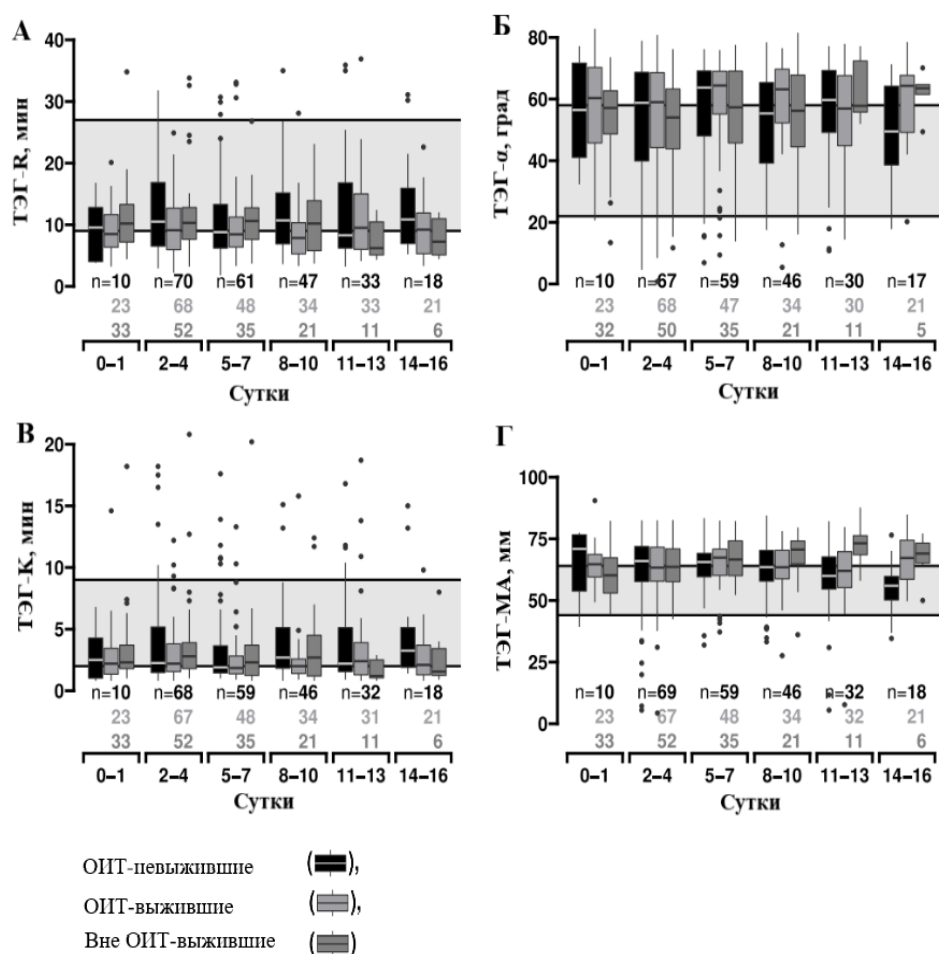
параметру R при поступлении гиперкоагуляция наблюдалась у 24% пациентов, из этих пациентов на терапии гиперкоагуляция сохранилась только у 33%. По параметрам K и Angle  $\alpha$  гиперкоагуляция сохраняется только у 18% и 33% из тех, что были гиперкоагулянтны по этим параметрам при поступлении, соответственно. Параметр MA не показывал никакого эффекта от антикоагулянтной терапии и по его значениям 60% пациентов продолжали оставаться в гиперкоагуляции. Различий по параметрам ТЭГ в зависимости от тяжести заболевания (рис. 20, второй столбец графиков) и степени дыхательной недостаточности (рис. 20, третий столбец графиков) между группами нет.

**Таблица 8** – Распределение пациентов по состоянию гемостаза согласно ТЭГ при поступлении в больницу и на терапии НМГ\*

Параметр	При поступлении			На терапии		
	Гипо-,%	Норма, %	Гипер-,%	Гипо-,%	Норма, %	Гипер-,%
ТЭГ						
R, мин	0	75,9	24,1	19,3	72,3	8,4
K, мин	0	82,8	17,2	25	72,4	2,6
Angle, град	0	51,7	48,3	24,7	59,7	15,6
MA, мм	0	46,4	53,6	9,1	31,2	59,7

\* В группах на терапии представлены проценты от исходных процентов пациентов с данным состоянием коагуляции при поступлении.

Параметры ТЭГ были проанализированы также в других клиниках, но кровь для анализа при этом была взята через 10-11 часов после введения антикоагулянта, т.е. на исходе действия препарата (таблица 9). На рисунке 21 показана динамика по параметрам R, K, Angle  $\alpha$  и MA у пациентов с различной степенью тяжести заболевания в зависимости от продолжительности пребывания в госпитале.



**Рисунок 21** – Параметры тромбозаграфии в разных группах пациентов на исходе действия антикоагулянтов. Динамику лабораторных маркеров анализировали в образцах крови, взятых в 0–1-й день (при поступлении), затем на 2–4-й день (между 2–4-м днем), 5–7-й день и т. д. А – ТЭГ-R, мин (диапазон норм: 9-27 мин). Б – ТЭГ- $\alpha$ , град. (диапазон норм: 22-58 град). В – ТЭГ-K, мин (диапазон норм: 2-9 мин). Г – ТЭГ-MA, мм (диапазон норм: 44-64 мм.).

Таблица 9 – Параметры ТЭГ на исходе действия антикоагулянтов\*

Параметры ТЭГ при поступлении	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ			значение-р	
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход	Пациенты, ОИТ/ТО	Пациенты ОИТ, выписка/летальный исход
ТЭГ-R, мин (Норма: 9.0-27.0)	8.6 (6.2-11.4), n=107	9.5 (6.6-12.4), n=27	8.4 (5.8-10.4), n=80	8.5 (6.4-10.3), n=45	8.1 (4.7-10.6), n=35	ns	ns
ТЭГ-K, мин (Норма: 2.0-9.0)	2.1 (1.4-3.2), n=106	2.2 (1.6-3.4), n=27	2.0 (1.4-3.0), n=79	2.0 (1.6-2.8), n=45	2.0 (1.3-3.8), n=34	ns	ns
ТЭГ-α, град (Норма: 22.0-58.0)	62.0 (49.3-68.8), n=106	57.9 (49.9-66.6), n=26	62.7 (47.8-69.1), n=80	63.5 (54.4-68.9), n=45	62.4 (46.0-69.2), n=35	ns	ns
ТЭГ-МА, мм (Норма: 44.0-64.0)	65.2 (56.8-70.8), n=107	62.7 (52.4-69.0), n=27	65.2 (59.2-71.6), n=80	65.9 (59.4-70.5), n=45	65.2 (59.0-73.3), n=35	ns	ns

\* Представлены медианы (Q1-Q3) значений и разбросы для групп пациентов из разных отделений.

ns – различие статистически незначимо

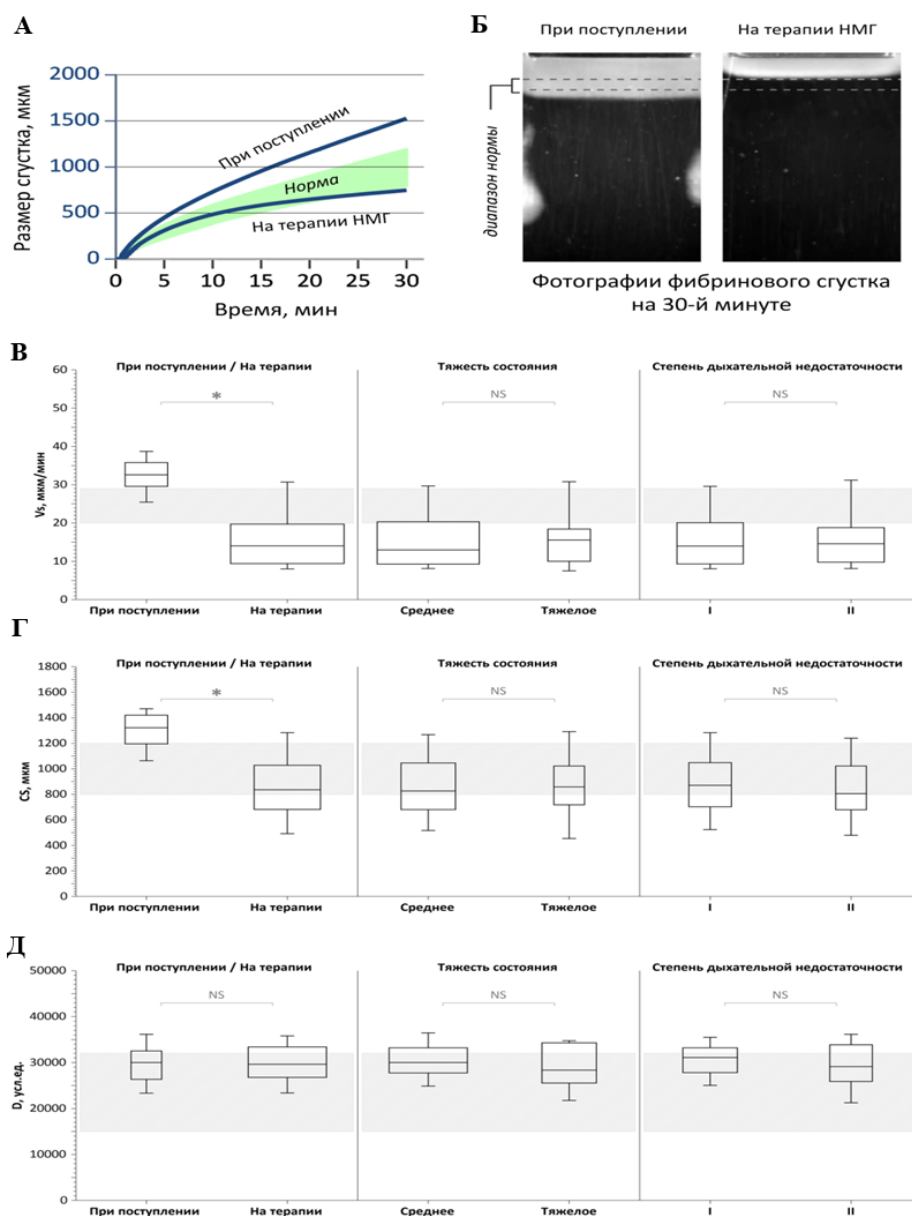
При поступлении значительная часть пациентов находится в состоянии гиперкоагуляции: 45% по параметру R, 35% по параметру K, 50% по параметру α, 48 % по параметру МА. В процессе лечения во всех группах почти не происходит каких-либо быстрых изменений свертывания крови. На 8-10 сутки в процессе антикоагулянтной терапии значительных изменений не происходит, и 47% пациентов остаются в гиперкоагуляции по параметру R, 40% по параметру K, 50% по параметру α и 53% по параметру МА. Достоверных различий по параметрам между пациентами ОИТ и отделений не ОИТ нет, как и между выписанными и умершими пациентами в ОИТ (таблица 9).

Сравнивая данные, когда кровь брали через 3,5-4 часа после введения антикоагулянта (на пике действия препарата), с данными, когда кровь брали через 10-11 часов после введения антикоагулянта (на исходе действия препарата), можно видеть, что значительная часть пациентов находилась в состоянии гиперкоагуляции в обоих случаях. Однако в случае, когда анализ гемостаза с помощью метода тромбоэластографии осуществлялся на исходе действия антикоагулянта, процент пациентов, находившихся в состоянии гиперкоагуляции, был выше по всем параметрам ТЭГ (R, K, Angle  $\alpha$  и MA), как при поступлении, так и в процессе лечения, указывая на сохранение тромботических рисков.

Это может говорить о том, что используемая доза антикоагулянта может быть недостаточной для поддержания нормальных показателей свертываемости крови у пациентов, либо же сам метод тромбоэластографии в данной постановке недостаточно чувствителен. Возможно, для пациентов с тяжелым течением заболевания требуется более интенсивная терапия или более длительный курс антикоагулянтов для достижения оптимальной свертываемости крови.

### **3.6 Анализ тромбодинамики в группах пациентов с COVID-19**

Параметры тромбодинамики для группы пациентов при поступлении и в процессе лечения, когда кровь на анализ была взята через 3,5-4 часа после введения антикоагулянта, т.е. на пике его действия представлены на рисунке 22. У пациентов, поступивших в больницу, наблюдалась выраженная гиперкоагуляция по основным параметрам (таблица 10), которые превышали верхний предел нормального диапазона у подавляющего большинства пациентов, с наиболее выраженными эффектами в размере сгустка (75% пациентов в гиперкоагуляции), начальной (83%) и стационарной (76%)



**Рисунок 22** – Параметры тромбодинамики в разных группах пациентов с COVID-19. Пациенты были разделены на следующие группы: 1) при поступлении или на терапии НМГ; 2) в зависимости от тяжести состояния; 3) в зависимости от степени дыхательной недостаточности. А – Примеры графиков зависимости размера сгустка от времени для пациентов при поступлении и лечении; Б – фотографии сгустков на 30 мин для репрезентативных экспериментов; В – стационарная скорость роста сгустка ( $V_s$ ); Г – размер сгустка (CS), Д – плотность сгустка (D) в разных группах пациентов. Штрихованная область соответствует диапазону нормы. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \* – статистически достоверные различия ( $p=0,01$ ). NS – различие статистически незначимо. Боксы включают с 25-ого по 75-ый процентиля всех значений, вертикальные засечки – 5-й и 95-й процентиля, средняя линия – медиана.

скоростях роста сгустка (таблица 11).

**Таблица 10** – Параметры тромбодинамики на пике действия антикоагулянтов

Параметр (диапазон нормы)	При поступлении	На терапии	Тяжесть состояния		Степень дыхательной недостаточности	
			Среднее	Тяжелое	I	II
<b>Тромбодинамика (для пациентов на терапии - измерение на пике действия гепарина)</b>						
Всего измерений	30	88	62	26	47	41
Тлаг, мин (0,6-1,5)	1.1 (1-1.2)	1 (0.9-1.2)	1 (0.9-1.2)	1 (0.9-1.1)	1 (0.9-1.2)	1 (1-1.1)
$V_i$ , мкм/мин (38-56)	59.8 (58-64.4)	50.6 (42-58.3)	50.5 (42.2-58.1)	52.8 (41.1-58.5)	50.6 (41.9-59.2)	49.9 (42.1-56.6)
$V_s$ , мкм/мин (20-29)	32.6 (29.6-35.8)	14.1 (9.4-19.7)	13 (9.3-20.4)	15.6 (10-18.5)	14 (9.3-20.1)	14.6 (9.8-18.8)
CS, мкм (800-1200)	1322 (1196-1420)	836 (683-1028)	826 (680-1045)	858 (719-1023)	871 (703-1049)	805 (680-1022)
D, у.е. (15000- 32000)	30003 (26336- 32504)	29608 (26779- 33420)	30029 (27739- 33229)	28339 (25526- 34293)	31076 (27815- 33219)	29108 (25881- 33865)

Пациенты, получавшие лечение, в основном демонстрировали значительный ответ на гепарин по параметру  $V_s$  (наиболее чувствительный к эффекту гепарина параметр): 75% измерений находились в диапазоне гипокоагуляции, 15% были в диапазоне нормы и 10% оставались в состоянии гиперкоагуляции (рисунок 22 Г, первый график). Наличие как гипо-, так и гиперкоагуляции указывает на эффективность лечения гепарином и, в то же время, предполагает, что, по крайней мере, у некоторых пациентов гиперкоагуляция не подавлялась. Различий по параметрам ТД в зависимости от тяжести заболевания (рисунок 22В-Д, второй столбец графиков) и степени

дыхательной недостаточности (рисунок 22В-22Д, третий столбец графиков) между группами не было.

**Таблица 11** – Распределение пациентов по состоянию гемостаза согласно тромбодинамике при поступлении в больницу и на терапии НМГ

Параметр	При поступлении			На терапии		
	Гипо-,%	Норма,%	Гипер-,%	Гипо-,%	Норма,%	Гипер-,%
ТД						
$V_i$ , мкм/мин	0	16,7	83,3	13,6	54,6	31,8
$V_s$ , мкм/мин	3,5	20,7	75,9	75	14,8	10,2
CS, мкм	0	25	75	44,8	46	9,2
D, у.е.	0	66,7	33,3	0	62,8	37,2

Параметры тромбодинамики были также проанализированы в других клиниках, где кровь для анализа была взята через 10-11 часов после введения антикоагулянта, т.е. на исходе действия препарата. Из анализа первичных данных различных параметров тромбодинамики при госпитализации (таблица 12) видно, что по параметру стационарная скорость роста фибринового сгустка ( $V_s$ ), все пациенты с COVID-19 поступают в клинику с гиперкоагуляцией – 34,9 (29,9-44,0) мкм/мин. При этом, достоверных отличий между пациентами ОИТ и отделений не ОИТ, а также между пациентами с конечными точками выписка и летальный исход нет. У большинства пациентов 79,8% (n=1050 из 1315) стационарная скорость роста фибринового сгустка ( $V_s$ ) при госпитализации превышает ВПН, и только у 5,2% (n=69 из 1315) скорость роста сгустка  $V_s$  находится ниже предела нормы (НПН), и указывает на состояние гипокоагуляции.

У всех пациентов происходит также спонтанное образование сгустков, которое характеризуется временем их появления ( $T_{sp}$ ), и чем меньше его значение, тем больше склонность пациента к образованию тромбов без внешних стимулов.

**Таблица 12** – Параметры тромбодинамики при госпитализации, измеренные у разных групп пациентов на исходе действия антикоагулянтов

Параметры тромбодинамики при поступлении, медиана (Q1-Q3)	Все пациенты	ТО	Пациенты ОИТ			значение-р	
		Выписка	Всего	Выписка	Летальный исход	Пациенты, ОИТ/ТО	Пациенты ОИТ, выписка/летальный исход
TD-Vs, мкм/мин (Норма: 20.0-29.0)	34.9 (29.9-44.0), n=1315	34.9 (30.0-43.8), n=1090	35.6 (29.7-44.7), n=225	35.6 (29.7-43.2), n=136	37.2 (29.1-47.4), n=89	ns	ns
TD-Tsp, мин (Норма: >30.0)	21.9 (16.9-26.0), n=671	22.2 (17.5-26.1), n=513	19.6 (14.1-25.7), n=158	22.5 (16.0-26.0), n=87	18.4 (12.4-24.7), n=71	<0.05	ns
TD-Vi, мкм/мин (Норма: 38.0-56.0)	57.1 (53.0-60.9), n=1304	57.0 (53.1-60.8), n=1081	57.3 (52.5-61.2), n=223	57.3 (53.1-61.5), n=135	57.3 (51.6-61.0), n=88	ns	ns
TD-D, у.е. (Норма: 15000-32000)	30350 (27534-32955), n=1305	30214 (27502-32778), n=1082	30991 (27744-33942), n=223	31216 (27198-34219), n=135	30828 (28302-33297), n=88	<0.05	ns
TD-Vs, >1 ВПН (>29 мкм/мин)	79.8%, (1050 из 1315)	80.5%, (877 из 1090)	76.9%, (173 из 225)	77.9%, (106 из 136)	75.3%, (67 из 89)	ns	ns
TD-Vs, <1 НПН (<20 мкм/мин)	5.2%, (69 из 1315)	5.2%, (57 из 1090)	5.3%, (12 из 225)	6.6%, (9 из 136)	3.4%, (3 из 89)	ns	ns

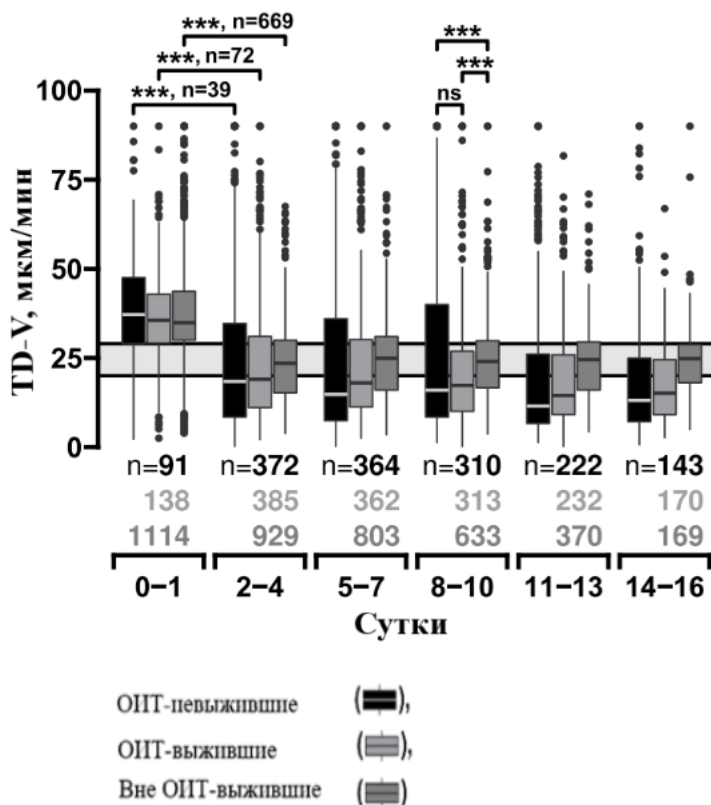
Медианное значение  $T_{sp}$  для всех пациентов при госпитализации составляло 21,9 (16,9-26) мин. Образование спонтанных сгустков у пациентов умерших в ОИТ происходит достоверно раньше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, выживших в ОИТ (на 18,4 (12,4-24,7) минуте и на 22,5 (16,0-26) минуте, соответственно).

Плотность сгустка (D) у пациентов ОИТ при поступлении достоверно ( $p < 0,05$ ) выше – 30991 (27744-33942) у.е., чем у пациентов терапевтических и др. нереанимационных отделений – 30214 (27502-32778) у.е., что может указывать на сдвиг равновесия в сторону гиперкоагуляции.

Поскольку большинство пациентов с COVID-19 поступают в клинику уже в состоянии гиперкоагуляции и, следовательно, с повышенным риском тромботических осложнений, необходимо проводить качественную раннюю диагностику гемостаза и своевременно предоставлять пациентам помощь в предотвращении тромбозов. Таким образом, дальнейшей нашей задачей было выявление связи между различными состояниями гемостаза и параметрами тромбодинамики, а также идентификация группы пациентов с высоким риском тромбозов.

В отличие от всех других маркеров коагуляции, значения TD-V показали быстрое изменение коагуляции плазмы ко 2-4 дню в ответ на тромбопрофилактику (рисунок 23). За это время плазменный гемостаз для пациентов из терапевтических и нереанимационных отделений возвращается из состояния гиперкоагуляции при госпитализации в норму (парные выборки,  $p < 0,001$ ), в тоже время для пациентов из ОИТ в среднем наблюдается сдвиг в сторону гипокоагуляции, а у невыживших иногда наблюдалась гиперкоагуляция плазмы. Начало тромбопрофилактики быстро устраняло гиперкоагуляцию плазмы. На 2-4 сутки тромбопрофилактики большинство пациентов (71,3%) уже не имели признаков гиперкоагуляции, однако, у 28,7% пациентов она по-прежнему сохранялась, т.е. эффект от антикоагулянтной

терапии (снижение скорости роста сгустка до уровня нормо- или гипокоагуляции) наблюдался для 66,2% пациентов, исходно поступивших с



**Рисунок 23** – Динамика скорости роста фибринового сгустка (TD-V) в ходе тромбопрофилактики. Образцы крови пациентов были взяты между 0 и 1 днем пребывания, между 2 и 4 днем пребывания и так далее. Пациенты разбиты по группам в зависимости от тяжести заболевания на невыживших (черные боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии хотя бы один раз за время пребывания в клинике и умерли; выживших в отделении интенсивной терапии (светло-серые боксы), которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по крайней мере один раз за время пребывания в клинике и были выписаны в связи с улучшением состояния; и пациентов, не находившихся в отделении интенсивной терапии (темно-серые боксы), которые не были госпитализированы в ОИТ и были выписаны в связи с улучшением состояния. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни (непарные выборки) и критерий суммы рангов Уилкоксона (парные выборки); ns – статистически незначимо, \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серая область показывает эталонный диапазон параметра (20-29 мкм/мин). Число образцов показано под прямоугольниками соответствующими цветами.

гиперкоагуляцией (т.е. с TD-V>29 мкм/мин).

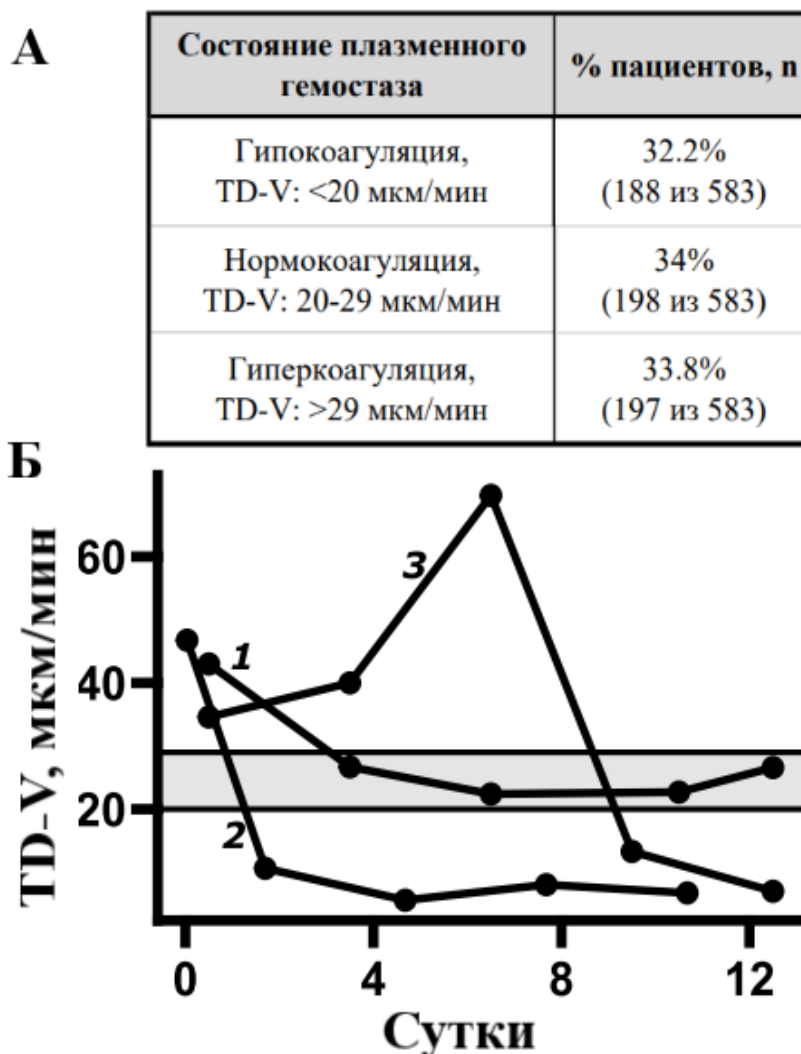
Анализ показал, что несмотря на тромбопрофилактику (рисунок 24), среди пациентов, поступивших с гиперкоагуляцией, после начала антикоагулянтной терапии на 2-4 сутки из 1050 пациентов в гиперкоагуляции осталось 583. Таким образом антикоагулянтная терапия не приводила к нормализации свертывания плазмы у 66,0% пациентов. При этом у 32,2% (n=188 из 583) пациентов наблюдалась гипокоагуляция, а у 33,8 % (n=197 из 583) пациентов обнаруживали гиперкоагуляцию (рисунок 24А).

Характерные примеры возможных изменений скорости роста сгустка в ходе тромбопрофилактики у трех пациентов приведены на рисунке 24Б. Важно отметить, что кровь у этих пациентов брали на исходе действия антикоагулянта. Это наблюдение частично подтверждает результаты исследования образования тромбина у пациентов с COVID-19 [170,171], которое показало нормализацию свертывания плазмы в результате тромбопрофилактики.

К 8-10 суткам тромбопрофилактики (рисунок 23) скорость роста сгустка внутри каждой из групп пациентов стабилизируется и распределяется таким образом, что для пациентов из ТО и нереанимационных отделений параметр показывает нормокоагуляцию, а пациенты из ОИТ продолжают оставаться в гипокоагуляции. Это может говорить или о чрезмерных дозах антикоагулянта, или/и о критическом состоянии гемостаза (тест Манна-Уитни, непарная выборка,  $p < 0,001$ ).

Также заметно, что IQR (межквартильный диапазон) TD-V групп в ходе тромбопрофилактики различались. При этом средние IQR для группы невыживших в ОИТ пациентов всегда был выше, чем в группах выживших пациентов.

## Плазменный гемостаз пациентов на 2-4 сутки, госпитализированных с гиперкоагуляцией (n=583)



**Рисунок 24** – Реакция плазменного гемостаза на антикоагулянтную терапию у пациентов с COVID-19, поступивших в клинику с гиперкоагуляцией. **А** – Распределение пациентов, поступивших с гиперкоагуляцией, в зависимости от состояния их плазменного гемостаза на 2-4-й день (после начала лечения НМГ). **Б** – Три типичных кривые изменения скорости роста сгустка в ходе лечения пациентов. Пациенты 1, 2 и 3 поступили в стационар с гиперкоагуляцией плазмы. Все три пациента получали НМГ. У пациента 1 после 4 дней терапии коагуляция стала нормальной, у пациента 2 во все дни терапии наблюдалась гипокоагуляция, у пациента 3 вплоть до 8-го дня терапии несмотря на тромбопрофилактику наблюдалась гиперкоагуляция. Серая область показывает диапазон нормы TD-V.

Так после 0-1 дня терапии у пациентов, не находившихся в отделении интенсивной терапии, выживших в отделении интенсивной терапии и невыживших составили в среднем  $13,4 \pm 1,7$ ,  $17,6 \pm 1,9$  и  $24,8 \pm 5,9$  мкм/мин, соответственно. Большой IQR невыживших указывает на то, что у этих пациентов была более высокая частота гипо- и гиперкоагуляции плазмы (рисунок 23).

Сравнивая данные, полученные на пике действия антикоагулянта (когда кровь брали через 3,5-4 часа после введения препарата), с данными, полученными на исходе действия препарата (когда кровь брали через 10-11 часов после введения антикоагулянта) можно видеть, что при госпитализации значительная часть пациентов находилась в состоянии гиперкоагуляции в обоих случаях (76% в первом и 80% во втором). После же начала антикоагулянтной терапии процент пациентов, остававшихся в состоянии гиперкоагуляции в первом случае, составлял 10%, а во втором 34%, а процент пациентов находившихся в гипокоагуляции в первом случае был 75%, а во втором 32%.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что метод тромбодинамика хорошо отражает состояние гемостаза и эффект антикоагулянтной терапии, которая снизила уровень гиперкоагуляции у пациентов после госпитализации. Однако также видно, что при этом увеличился процент пациентов, находившихся в состоянии гипокоагуляции.

Если кровь брали через 3,5-4 часа после введения антикоагулянта, то наблюдали его максимальный эффект, тогда как во втором случае, когда гемостаз анализировали через 10-11 часов после введения антикоагулянта (на исходе действия препарата), наблюдали гемостаз, уже приближенный к состоянию собственного гемостаза пациента. При этом для 32% пациентов наблюдался избыточный эффект антикоагулянтной терапии, а для 34% пациентов – недостаточный эффект антикоагуляции. Таким образом, такие

пациенты подвержены риску кровотечения в первом случае, и риску тромботических осложнений во втором. Это требует улучшения диагностики свертываемости крови и коррекции антикоагулянтной терапии.

### 3.7 Сравнение результатов тромбодинамики с ТЭГ

Поскольку из полученных данных видно, что у тромбоэластографии низкая чувствительность к эффекту антикоагулянтной терапии при заборе крови на исходе действия препарата (через 10-11 часов после введения) (таблица 9), методы тромбодинамика и ТЭГ сравнивали, когда пробы были взяты на пике действия антикоагулянта, а анализы ТД и ТЭГ осуществляли параллельно для одних и тех же образцов крови, полученных у пациентов с COVID-19 в процессе гепаринотерапии. Видно, что у большинства пациентов оба метода показывают в присутствии гепарина значительную гипокоагуляцию (таблица 7 и таблица 10). Была обнаружена значительная корреляция примерно в 0,7 между основными параметрами тромбодинамики ( $V_i$ ,  $V_s$ ,  $CS$ ) и параметром  $\alpha$ -ТЭГ (таблица 13).  $V_i$ ,  $V_s$  и  $CS$  также значимо антикоррелировали с  $K$  и  $R$  (коэффициент Спирмена – (0,62-0,73) и умеренно коррелировали с параметром  $MA$  (таблица 13).

Каждый из методов показал, что есть группа пациентов, результаты для которых лежат в пределах диапазонов нормы (46% по данным ТД и 60% по данным ТЭГ) и даже гиперкоагуляции (9% по ТД и 16% по ТЭГ). Эти две группы совпадают на 60%. Отсутствие должного эффекта гепарина у этой группы пациентов может быть связано с очень сильной исходной гиперкоагуляцией и, таким образом, недостаточностью дозы введенного гепарина, или с наличием у данных пациентов резистентности к гепарину.

**Таблица 13** – Корреляция между параметрами тромбодинамики и ТЭГ

$r_s$		Тромбодинамика			
		$V_i$ , мкм/мин	$V_s$ , мкм/мин	CS, мкм	D, у.е.
ТЭГ	<b>R, мин</b>	-0,66 [*] (n=115)	-0,62 [*] (n=115)	-0,67 [*] (n=112)	0,05 [ns] (n=110)
	<b>K, мин</b>	-0,65 [*] (n=107)	-0,69 [*] (n=107)	-0,73 [*] (n=104)	0,03 [ns] (n=102)
	<b>Angle, град</b>	0,70 [*] (n=107)	0,73 [*] (n=107)	0,78 [*] (n=104)	0,06 [ns] (n=102)
	<b>MA, мм</b>	0,48 [*] (n=108)	0,39 [*] (n=108)	0,50 [*] (n=105)	0,34 [*] (n=103)

$r_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

\* – значение  $p = 0,01$ , t-test

ns – различие статистически незначимо

У пациентов, получающих терапию НМГ, наиболее чувствительный к эффекту гепарина параметр –  $\alpha$ -ТЭГ, показал меньший отклик на терапию. Во время лечения только 25% пациентов по этому параметру находились в диапазоне гипокоагуляции, в то время как 75% пациентов по стационарной скорости роста сгустка ( $V_s$ ) в ТД были в диапазоне гипокоагуляции.

### **3.8 Предиктивность метода тромбодинамики в прогнозировании вероятности тромбозов у пациентов с COVID-19**

В последнее время глобальные тесты гемостаза, такие как ТЭГ, ТД и ТГТ (тест генерации тромбина), стали все более распространенными в клинической практике, так как они дают более полную оценку гемостаза, в отличие от

классических тестов (АЧТВ, ПВ), которые могут оценивать только отдельные этапы свертывания крови. Тромбодинамика позволяет оценить все этапы свертывания крови, начиная с активации фактора XII до образования тромбина и фибринолиза.

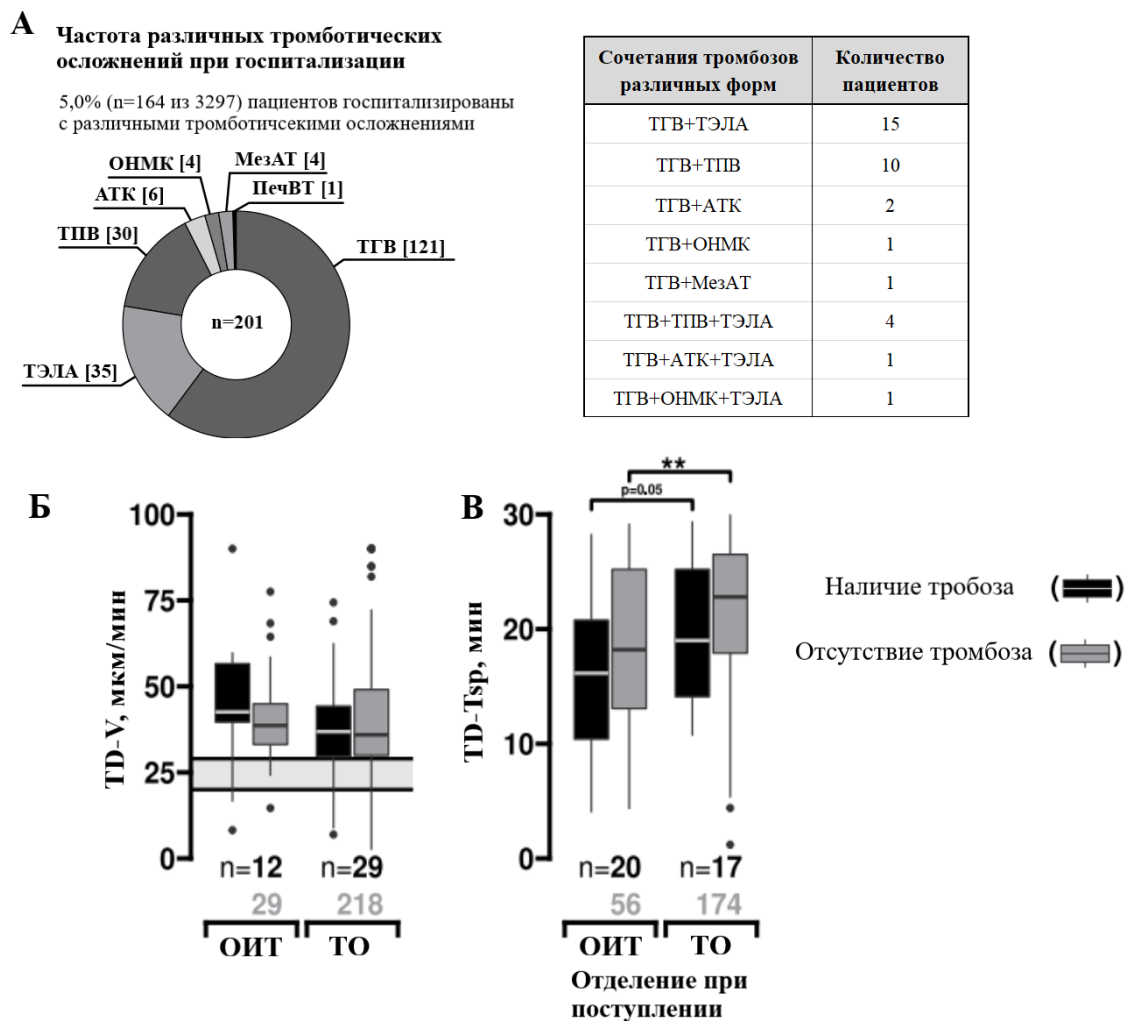
Некоторые исследования ранее показали, что тромбодинамика может быть полезна для прогнозирования риска тромбозов и кровотечений у пациентов с сепсисом [172], множественной миеломой [173] и COVID-19 [174]. Помимо этого, тромбодинамика может быть использована для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии [175] и для выбора наиболее эффективного антикоагулянта [176] в зависимости от особенностей конкретного пациента. Однако все эти исследования метода тромбодинамики были проведены на небольшом количестве пациентов, следовательно, дальнейшие исследования с использованием более крупных выборок пациентов необходимы для подтверждения этих результатов и более точного определения связи между параметрами тромбодинамики и риском тромбозов и кровотечений. Это являлось одной из главных целей нашего исследования и в дальнейшем это позволит разработать более эффективные методы профилактики и лечения осложнений гемостаза.

Как было описано ранее (см. раздел динамика D-димера), пациенты с тромбозом при поступлении исходно направлялись в ОИТ в 2 раза чаще, чем в терапевтическое и нереанимационные отделения. У 5,0% (n=164 из 3297) пациентов при поступлении наблюдали различные тромботические осложнения (рисунок 25А). При этом были выявлены следующие формы тромбозов: 1) тромбоз глубоких вен конечностей (ТГВ) 60,2% (n=121 из 201 выявленного случая); 2) тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) 17,4% (n=35 из 201); 3) тромбоз поверхностных вен конечностей (ТПВ) 14,9% (n=30 из 201); 4) артериальный тромбоз конечности (АТК) 3,0% (n=6 из 201); 5) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) 2,0% (n=4 из 201); 6) тромбоз

мезентериальных артерий (МезАТ) 2,0% (n=4 из 201); 7) тромбоз печеночных вен (ПечВТ) 0,5% (n=1 из 201). У части пациентов было несколько тромботических форм, наиболее частыми были сочетания: 1) ТГВ + ТЭЛА, 9,1% (n=15 из 164 больных с тромбозом); 2) ТГВ + ТПВ, 6,1% (n=10 из 164); 3) ТГВ + ТПВ + ТЭЛА, 2,4% (n=4 из 164).

Скорость роста сгустка в тромбодинамике (рисунок 25Б, TD-V, норма: 20–29 мкм/мин) обычно превышала референсный диапазон, указывая на гиперкоагуляцию. Тем не менее, не было обнаружено статистически значимой разницы между группами тех, кто первоначально был направлен в ОИТ (медиана TD-V у пациентов при поступлении с тромботическими осложнениями и без составляла 42,6 [39,6-56,6, n = 12] и 38,6 [33,1-44,9, n=29] мкм/мин. Среди направленных в отделения терапии, медиана TD-V у пациентов с тромботическими осложнениями при поступлении составила 6,9 [29,6-44,2, n=29], а без – 35,9 [29,9-49,1, n=218] мкм/мин. Важно отметить, что анализ TD-V проводили среди пациентов, которые еще не получали антикоагулянтную терапию.

Время образования спонтанных сгустков в тромбодинамике (TD-Tsp, норма: >30 мин) может быть измерено в случае гиперкоагуляции плазмы. Чем ниже время TD-Tsp, тем выше коагуляционная активность. Среди тех, кто первоначально был направлен в отделение интенсивной терапии, медиана значений TD-Tsp (рисунок 25В) у пациентов с тромботическими осложнениями при поступлении и без составила 16,1 [10,4–20,8, n = 20] и 18,2 [13,1–25,2, n = 56] мин, соответственно. Среди тех, кто был первоначально направлен в ТО, медиана TD-Tsp у пациентов с тромботическими осложнениями при поступлении и без составила 19,0 [14,1-25,2, n=17] и 22,8 [17,9-26,5, n=174] мин, соответственно. В то время как различия между когортами пациентов, первоначально направленных в ОИТ и ТО, были почти



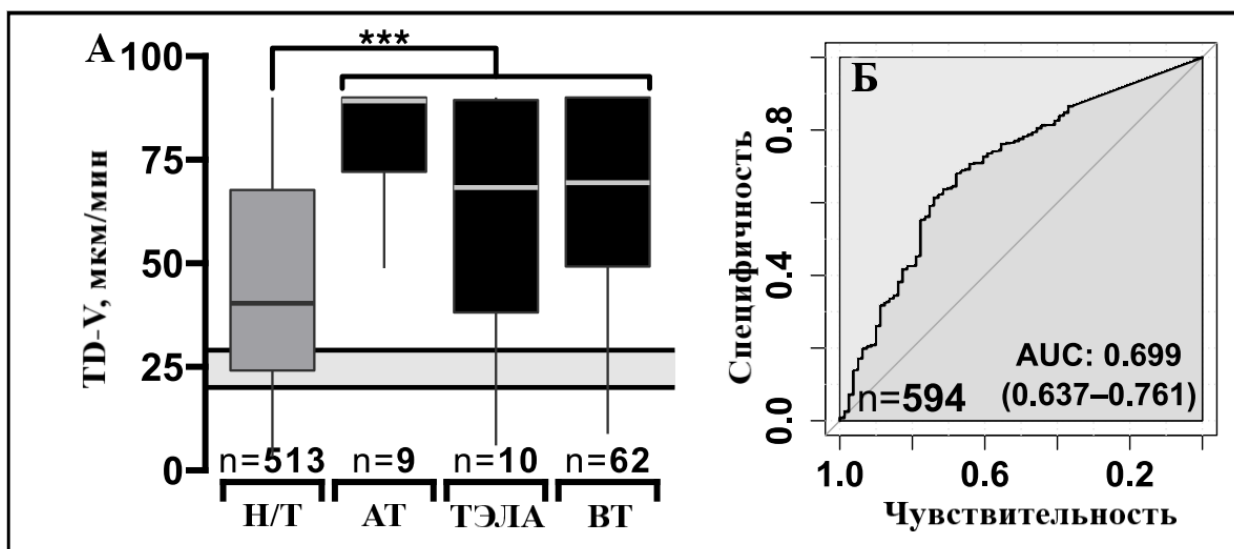
**Рисунок 25** – Тромботические осложнения, а также распределение параметров тромбодинамики (скорость роста сгустка и Tsp) в зависимости от тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 при госпитализации. **А** – Частота различных тромбоэмболических осложнений, выявленных при поступлении пациентов с COVID-19 в стационар. Отдельные пациенты поступали с несколькими формами тромботических осложнений; в таблице рядом с кольцевой диаграммой показано количество таких пациентов. **Б** – Скорость роста сгустка (TD-V, норма: 20-29 мкм/мин) и **В** – время образования спонтанных сгустков (TD-Tsp, норма: >30 мин) в тромбодинамике, исследованные у пациентов с COVID-19 при поступлении в разные отделения клиники, в соответствии с тяжестью заболевания. Образцы крови для анализа брали, если пациенту еще не давали антикоагулянт. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \*\* – различие достоверно ( $p < 0,01$ ). Серая область показывает диапазон нормальных значений параметра TD-V. Количество образцов образцов показаны под прямоугольниками соответствующими цветами.

статистически значимыми (максимальное значение  $p = 0,05$ ), медианы внутри групп между пациентами с тромботическими осложнениями при поступлении и без статистически не отличались.

Это может указывать на то, что пациенты, которые первоначально были направлены в отделение интенсивной терапии, имели более выраженную гиперкоагуляцию, но тромботические осложнения при поступлении не влияли на этот анализ.

Для оценки влияния повышенной скорости роста сгустка на развитие тромботических осложнений, и определения способности метода тромбодинамика определять скорое развитие тромботических событий, мы провели соответствующий анализ (ранее описан в разделе Динамика D-димера). Скорость роста фибринового сгустка TD-V была статистически значимо выше в периоды времени, которые закончились тромботическим осложнением, по сравнению с периодами, когда тромботических осложнений не было (рисунок 26А).

Важно отметить, что в отличие от высоких показателей D-димера в идентичном анализе, который является результатом лизиса уже сформированного тромба, высокая скорость TD-V оценивает непосредственно гиперкоагуляцию плазмы в текущий момент, указывая на возможный риск образования тромба. ROC-анализ, проведенный для максимальных скоростей роста сгустка для периодов между последовательными ультразвуковыми (или КТ-ангиографическими) исследованиями с учетом образования или необразования тромба в данные периоды дал величину площади под ROC-кривой  $AUC=0,699$  (рисунок 26Б). Это указывает на то, что высокие скорости TD-V с достаточно высокой вероятностью связаны с образованием тромбов.



**Рисунок 26** – Максимальная стационарная скорость роста сгустка (TD-V), наблюдаемая в периоды между двумя последовательными ультразвуковыми исследованиями (или исследованиями КТ-ангиографии). В анализе используются сроки, за которые при первом обследовании не было выявлено признаков наличия тромба, а в результате последующего обследования было обнаружено либо отсутствие тромбоза (Н/Т), либо тромбоз вен (ВТ), тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) или тромбоз артерий (АТ). Периоды длительностью <2 и >8 дней исключались из анализа. **А** – Максимальная скорость TD-V в периоды между исследованиями. **Б** – ROC-кривая для максимальной скорости TD-V, полученная для исследованных периодов между повторными измерениями. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни; \*\*\* – значение  $p < 0,001$ . Серая область показывает диапазон нормальных значений параметра TD-V равный 20-29 мкм/мин.

Таким образом, можно сделать вывод, что анализ тромбодинамики может быть использован для диагностики и прогнозирования развития тромботических осложнений у пациентов. Так как полученная величина AUC в ROC-анализе недостаточно высока, для улучшения точности метода имеет смысл провести в дальнейшем дополнительные исследования, либо усовершенствовать метод, чтобы он позволял измерять скорость роста сгустка в реальном времени намного чаще по сравнению с возможностями нынешнего метода. Возможно, комбинация этого метода с другими биомаркерами может

улучшить его предсказательную способность и помочь в более точном определении риска тромбозов.

### **3.9 Анализ эффективности антикоагулянтной терапии по различным маркерам гемостаза**

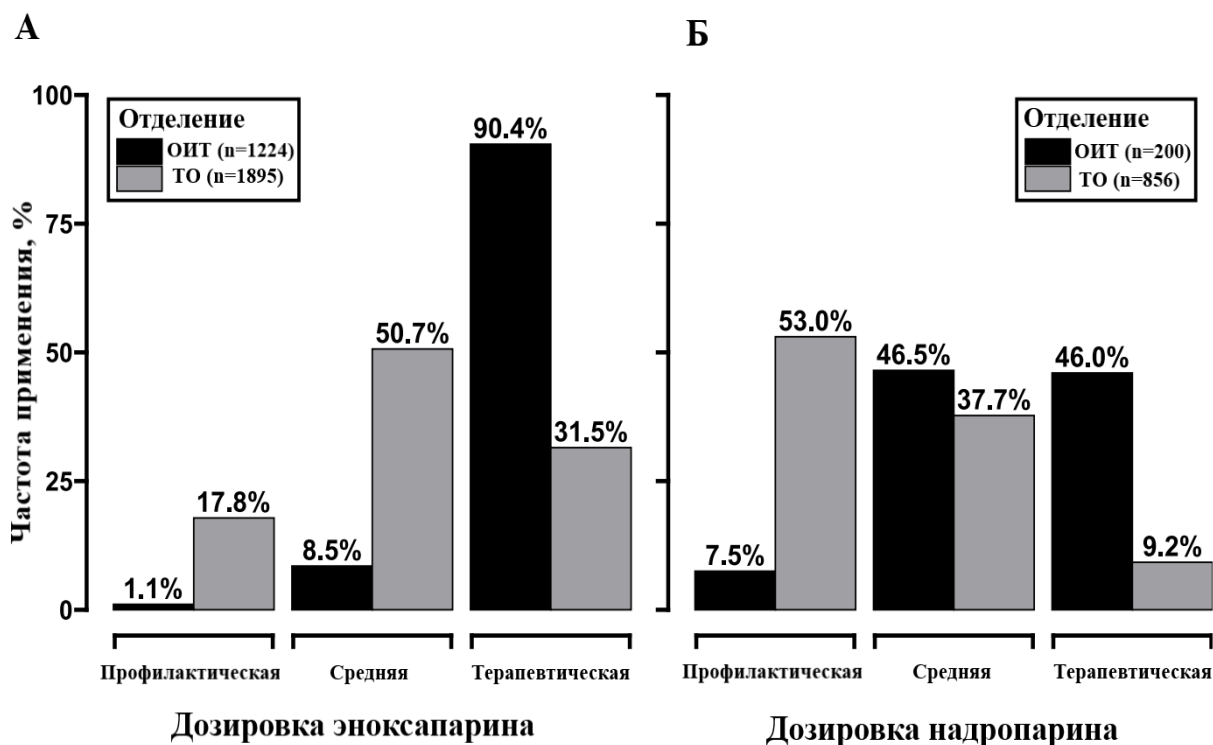
В некоторых более ранних исследованиях, приводятся данные, что антикоагулянты могут снизить риск тромботических осложнений и смертности у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [27,177]. Однако антикоагулянтная терапия также может вызвать кровотечения [97,178,179], поэтому необходимо определить оптимальную дозировку и правильно выбрать конкретный антикоагулянт для данной категории пациентов. Таким образом, применение антикоагулянтной терапии является перспективным подходом в лечении COVID-19, но требует дополнительных исследований для определения наиболее эффективных стратегий лечения и профилактики тромботических осложнений. Режим введения различных антикоагулянтов и их дозы приведены в таблице 14.

В нашем исследовании терапевтические дозы обычно использовались в условиях отделения интенсивной терапии (рисунок 27), в то время как профилактические дозы чаще вводились в палатах терапевтических отделений. Средние дозы эноксапарина (рисунок 27А) обычно применялись в отделениях терапии, в то время как средние дозы надропарина (рисунок 27Б) почти в равной степени применялись в ОИТ и отделениях терапии.

D-димер, фибриноген и количество тромбоцитов не показали никакой корреляции с дозой антикоагулянта (рисунок 28) и ее увеличение не влияют на снижение уровня этих маркеров.

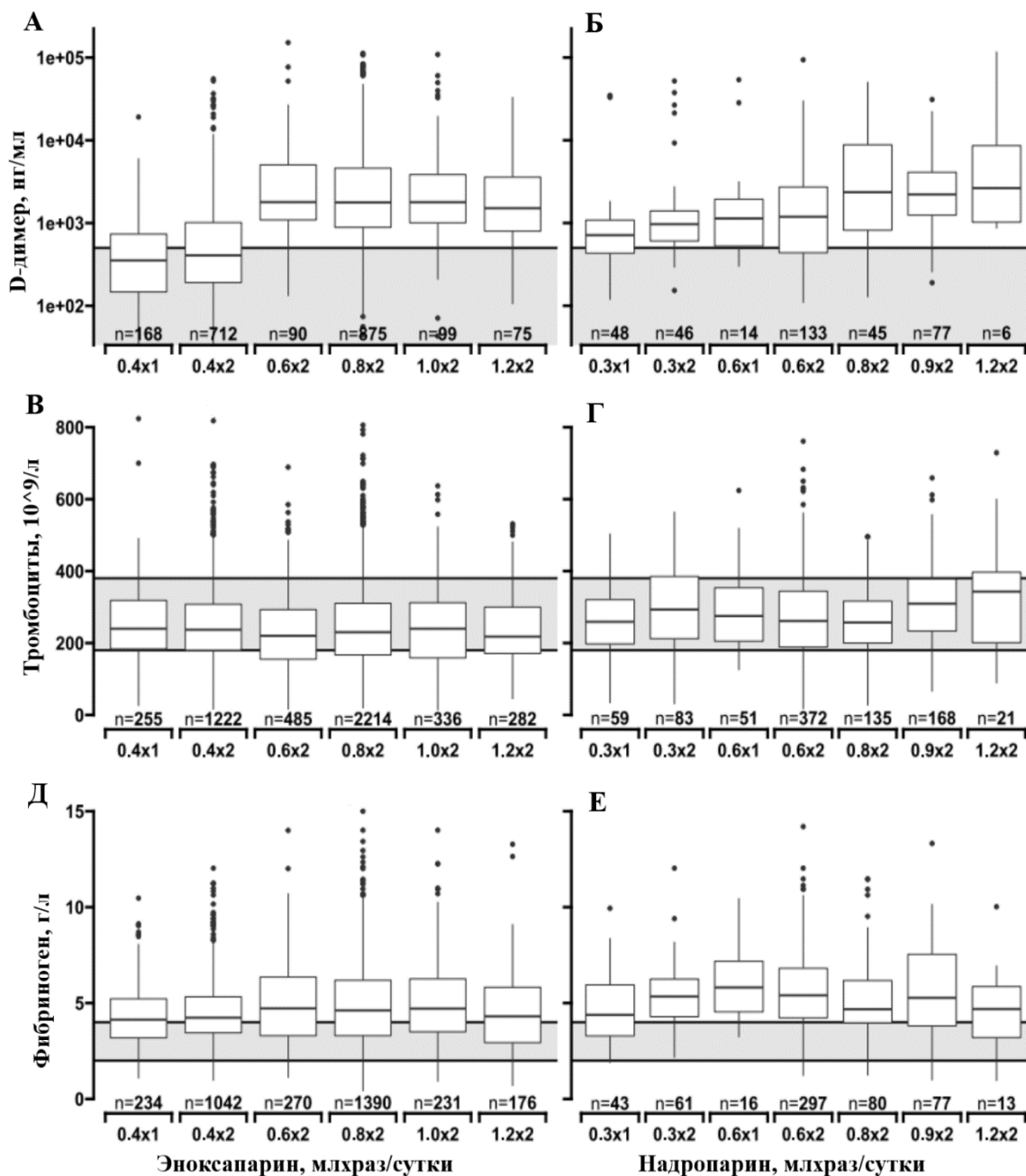
Таблица 14 – Режим дозирования антикоагулянтов

Дозы антикоагулянта при госпитализации	Количество пациентов
Эноксапарин, профилактическая (4000 МЕ x1)	126
Эноксапарин, средняя (4000 МЕ x2)	252
Эноксапарин, терапевтическая ( $\geq 100$ МЕ/кг x2)	571
Надропарин, профилактическая (2850-3800 МЕ x1 если $< 70$ кг или 3800-5700 МЕ x1 если $\geq 70$ кг)	179
Надропарин, средняя (3800-5700 МЕ x2)	223
Надропарин, терапевтическая ( $\geq 86$ МЕ/кг x2)	82
НФГ, профилактическая, п/к ( $\leq 5000$ МЕ x3)	14
НФГ, средняя, п/к ( $> 5000$ МЕ x3)	64
НФГ, терапевтическая (в/в инфузия)	72
Без терапии	62
Терапия неизвестна	164
Другая	61

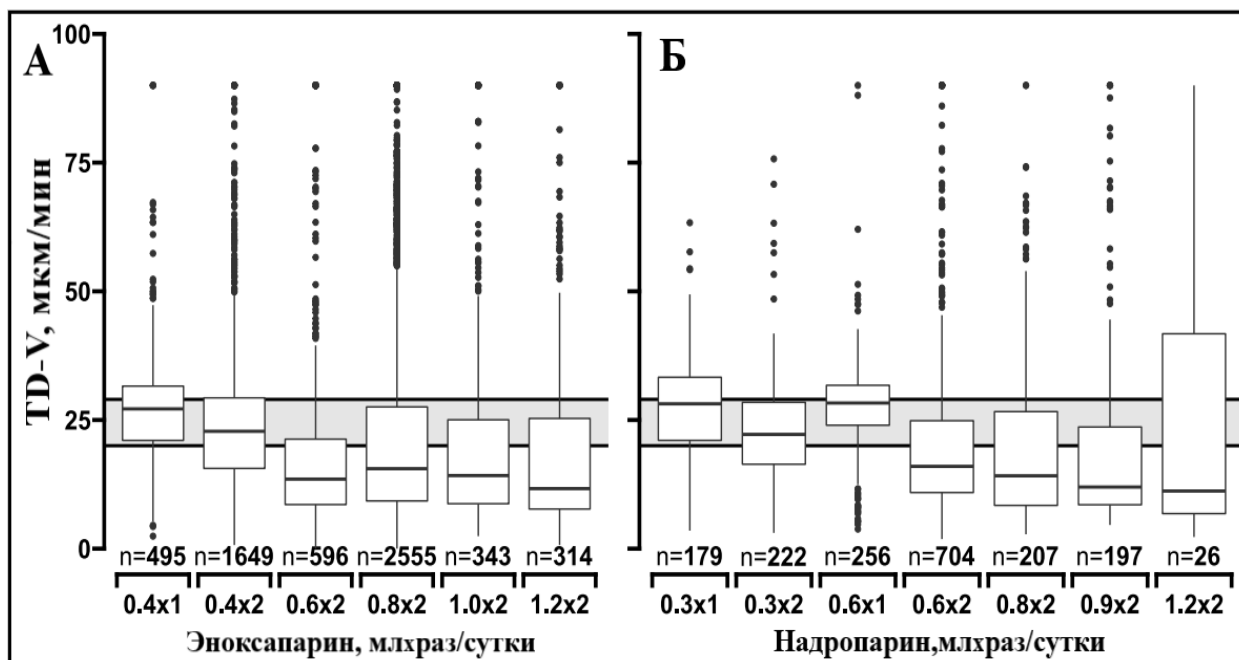


**Рисунок 27** – Частота применения различных доз эноксапарина и надропарина в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и терапии (ТО). **А** – Эноксапарин; **Б** – Надропарин. Величины дозировок эноксапарина и надропарина см. в таблице 14.

На рисунке 29 представлена зависимость скорости роста фибринового сгустка TD-V от дозы антикоагулянта. В сравнении с D-димером, фибриногеном и тромбоцитами, скорость роста TD-V демонстрирует эффект антикоагулянтной терапии. На примере ингибирования свертывания плазмы эноксапарином или надропарином на различных дозах показано, что увеличение дозы НМГ приводит к снижению значений TD-V, но при дозах выше терапевтической (0,8 мл x2) уже не вносят значительного вклада в снижение скорости, достигая точки насыщения.



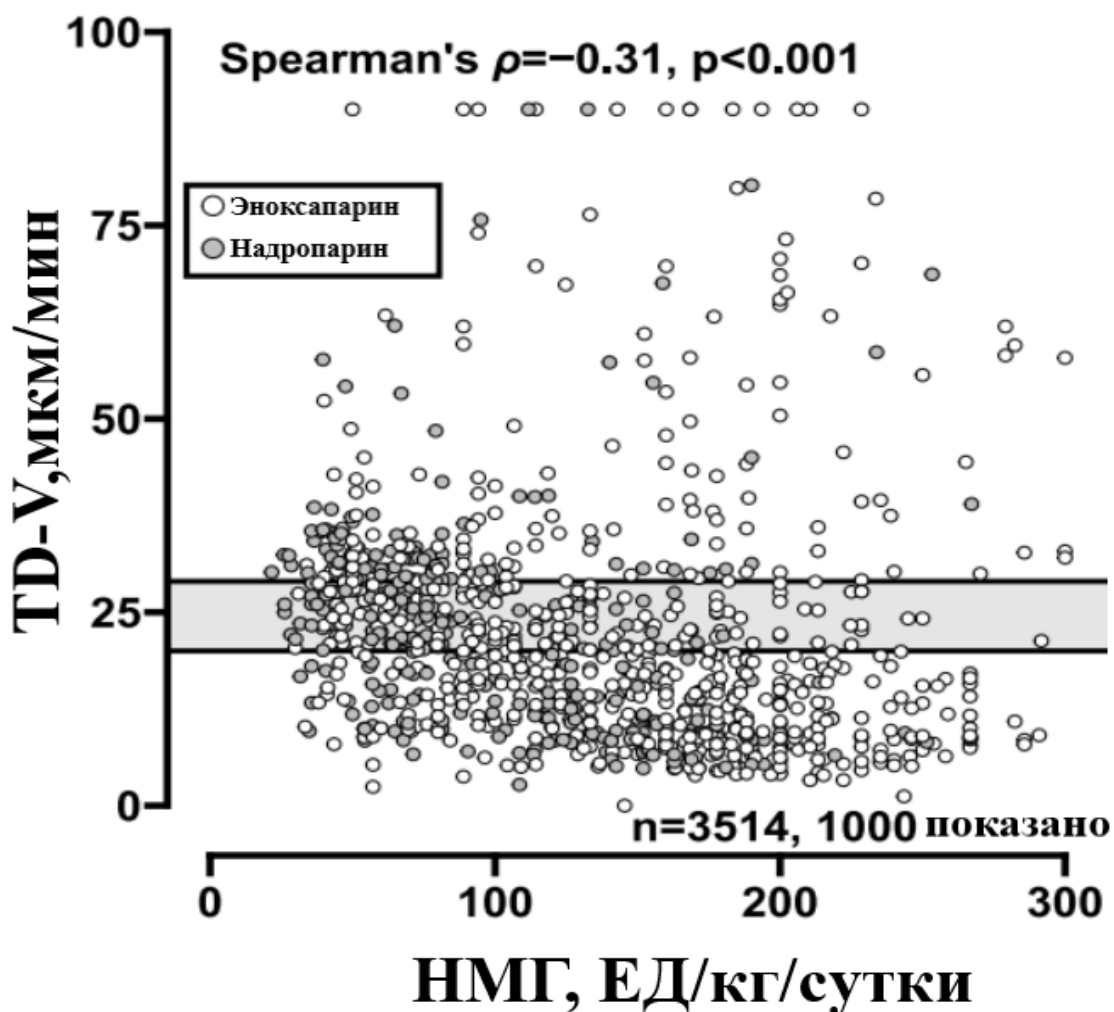
**Рисунок 28** – Влияние различных доз эноксапарина и надропарина на уровень: А, Б-D-димера, Диапазон норм: 0-500 нг/мл. В, Г-тромбоцитов, Диапазон норм:  $180-380 \cdot 10^9$  клеток/л. Д, Е-фибриногена. Диапазон норм: 2-4 г/л. Серые области показывают диапазоны нормальных значений. Количество образцов указано под прямоугольниками. Для построения зависимости мы предположили, что введение антикоагулянтов не приводит к немедленному изменению уровня D-димера, концентрации фибриногена и количества тромбоцитов. Таким образом, показаны анализы, проведенные через 6-30 часов после последнего введения антикоагулянтов.



**Рисунок 29** – Дозозависимый эффект эноксапарина и надропарина на TD-V. Учитывается последняя доза НМГ, введенная пациенту перед забором крови для анализа TD-V. Представлены Зависимости TD-V от доз: **А** – эноксапарина (исходный раствор 10000 ЕД/мл), **Б** – надропарина (исходный раствор 9500 ЕД/мл), введенных пациенту за 8-11 часов до забора крови. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Краскела-Уоллиса ( $p < 0,001$ ). Количество образцов указано под прямоугольниками. Серая область показывает диапазон нормальных значений TD-V (20–29 мкм/мин).

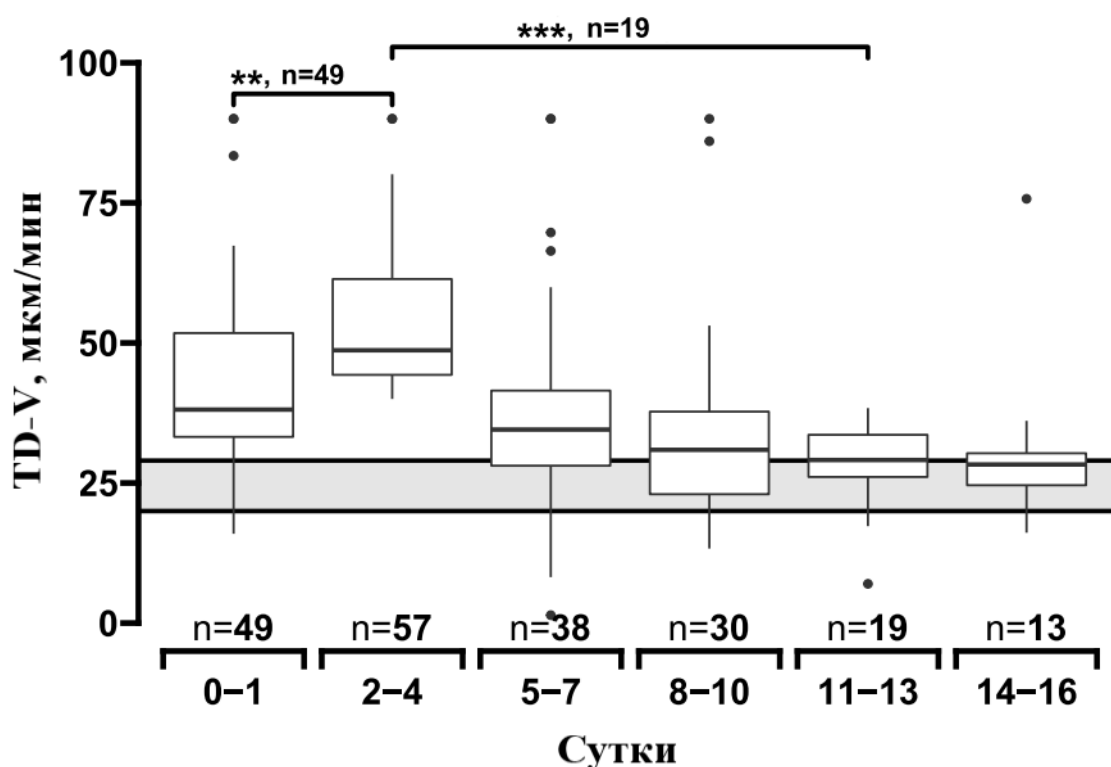
Если пересчитать дозы на вес больного (рисунок 30), то эффект остается таким же: TD-V нелинейно снижается с увеличением дозы (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $\rho = -0,31$ ), но точка насыщения достигается примерно при 150 МЕ/кг в сутки (6000 ЕД эноксапарина x2 при весе 80 кг).

Некоторые пациенты с гиперкоагуляцией не реагировали на антикоагулянтную терапию в первые дни и TD-V достигала пика на 2–4-й день, а эффект терапии снижения TD-V наблюдался только к 8-13 суткам (рисунок 31). Это может указывать на то, что для этих пациентов могут потребоваться другие стратегии антикоагулянтной терапии.



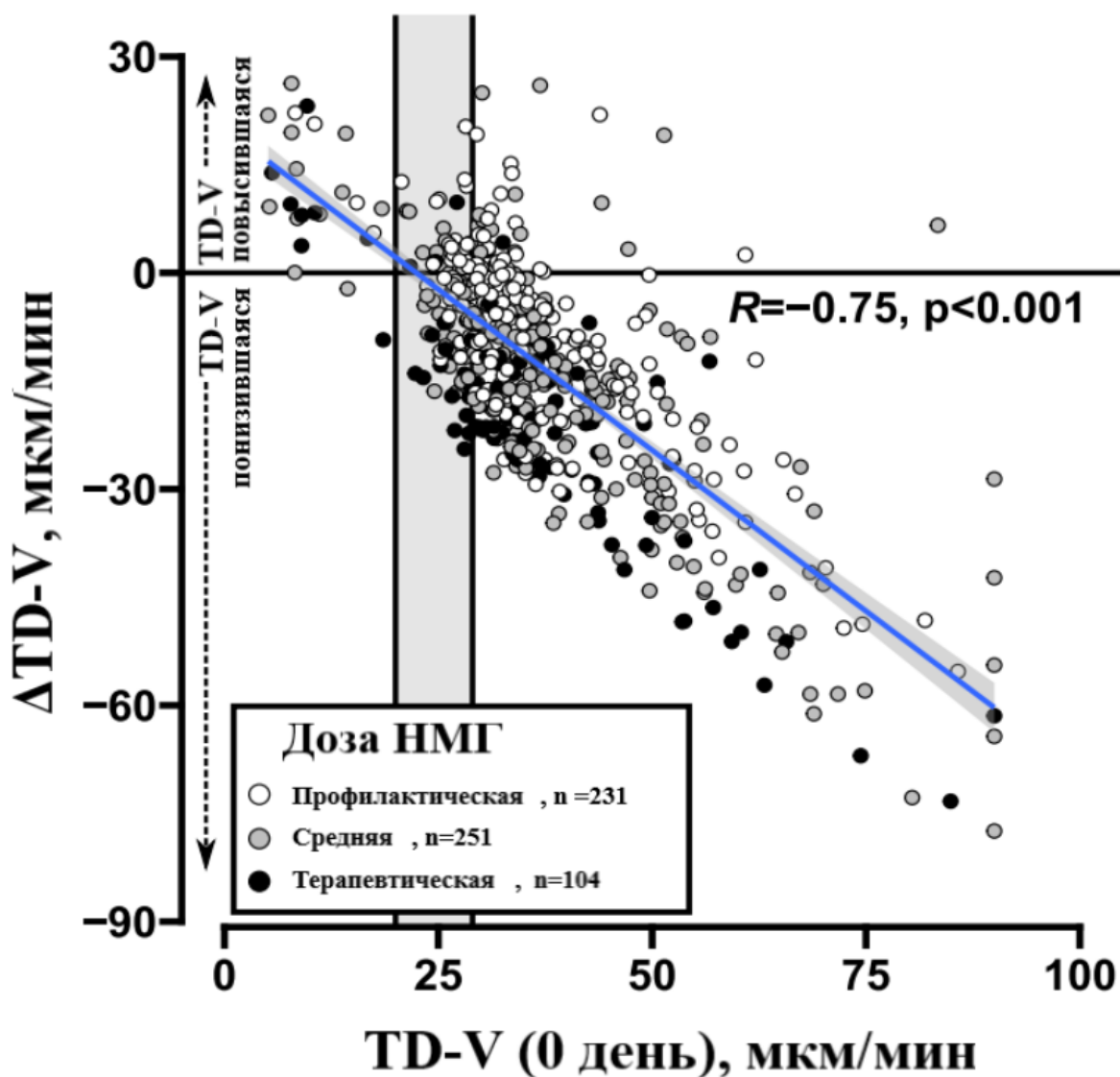
**Рисунок 30** – Дозозависимый эффект эноксапарина и надропарина на TD-V. Дозы рассчитаны на килограмм веса пациента. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $\rho = -0,31$ .

Для более точной оценки влияния различных доз антикоагулянтов на плазменный гемостаз была проанализирована зависимость разности скоростей роста сгустка на 2-4 и 0 день ( $\Delta\text{TD-V} = \text{TD-V}_{\text{день 2-4}} - \text{TD-V}_{\text{день 0}}$ ) от исходного уровня TD-V и дозы НМГ, применяемой у пациента (рисунок 32). Большая часть изменения  $\Delta\text{TD-V}$  объясняется линейной зависимостью от базового уровня TD-V (синяя линия на рис. А,  $R^2=0.56$ , значение  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 31** –Зависимость скорости роста сгустка (TD-V) от времени пребывания в стационаре для пациентов, у которых, несмотря на антикоагулянтную терапию, не наблюдалось снижения TD-V на 2-4 день. Показаны пациенты с TD-V  $\geq 40$  мкм/мин на 2-4 сутки. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий суммы рангов Уилкоксона (парные выборки), \*\* – значение  $p < 0,01$ , \*\*\* - значение  $p < 0,001$ , n – размер выборки. Серая область показывает диапазон норм для TD-V, равный 20-29 мкм/мин.

Для оценки влияния исходного уровня TD-V и дозы НМГ на  $\Delta$ TD-V (таблица 15) были применены две линейные регрессионные модели. Модель 1 имела одну непрерывную независимую переменную – исходный уровень TD-V, Модель 2 имела одну непрерывную и две категориальные независимые переменные – исходный уровень TD-V, средняя доза НМГ и терапевтическая доза НМГ (в качестве опорного уровня была выбрана профилактическая доза НМГ).



**Рисунок 32** – Характеристики отклика гемостаза плазмы на антикоагулянтную терапию, наблюдаемые на 2-4 день. Учитывалась последняя доза НМГ, введенная пациенту перед забором крови. На оси X представлены исходные уровни TD-V, а на оси Y – соответствующие им разности скоростей роста сгустка на 2-4 и 0 день ( $\Delta\text{TD-V} = \text{TD-V}$  день 2-4 – TD-V день 0). Дозы эноксапарина или надропарина: профилактические (n=231) – белые точки, средние (n=251) – серые точки и терапевтические (n=104) – черные точки. Синяя линия представляет одномерную линейную регрессию ( $R = -0,75$ ,  $R^2 = 0,56$ , тень вокруг линии соответствует 95% доверительному интервалу). Серая область показывает референсный диапазон TD-V (20-29 мкм/мин).

**Таблица 15** – Одномерная (модель 1) и многомерная (три переменные, модель 2) модели линейной регрессии отклика плазменного гемостаза на антикоагулянтную терапию, наблюдаемого на 2-4 день <sup>1)</sup>

Переменные	Модель 1		Модель 2	
	$\beta \pm SD$	значение-р	$\beta \pm SD$	значение-р
Отсекаемый отрезок	$-13,0 \pm 0,4$	<0,0001	$-9,4 \pm 0,7$	<0,0001
TD-V в 0 день (стандартизированный: среднее = 37 мкм/мин, SD=13,4 мкм/мин)	$-12,0 \pm 0,4$	<0,0001	$-11,9 \pm 0,4$	<0,0001
НМГ, профилактическая	не учитывалось		референтная	
НМГ, средняя	не учитывалось		$-4,1 \pm 0,9$	<0,0001
НМГ, терапевтическая	не учитывалось		$-10,1 \pm 1,2$	<0,0001
RSE	10,54		9,93	
F-тест, значение-р	<0,0001		<0,0001	
R <sup>2</sup>	0,5636		0,6137	

<sup>1)</sup> Модель 1 – линейная регрессия, где независимой переменной является стандартизированный исходный уровень TD-V, а установленной зависимой переменной является  $\Delta$ TD-V. Модель 2 – линейная регрессия, где независимыми переменными являются стандартизированный исходный уровень TD-V и дозы НМГ (профилактические, средние и терапевтические), установленная зависимая переменная –  $\Delta$ TD-V.  $\beta$  – оценка параметра, SD – стандартное отклонение, RSE – стандартная ошибка регрессии.

R<sup>2</sup> первой и второй моделей составили соответственно 0,56 и 0,61. Результаты второй модели показывают, что оба фактора были почти одинаково

важны: 1) Для исходного уровня TD-V каждые дополнительные 13,4 мкм/мин сверх 37,0 мкм/мин приводили к уменьшению  $\Delta$ TD-V на  $-11,9 \pm 0,4$  мкм/мин, если пациенту были назначены профилактические дозы НМГ; 2) если использовались средние или терапевтические дозы, то величина  $\Delta$ TD-V дополнительно уменьшалась на  $4,1 \pm 0,9$  или  $10,1 \pm 1,2$  мкм/мин соответственно. Процесс быстрого перехода плазмы из состояния гиперкоагуляции к нормальной свертываемости или гипокоагуляции, в целом зависит от двух факторов: 1) дозы антикоагулянта, применяемой после госпитализации (промежуточные и терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов приводили к более значительному изменению TD-V на 2-4 день по сравнению с профилактическими дозами); 2) и от значения TD-V, измеренного при поступлении пациента в госпиталь до начала антикоагулянтной терапии (величина  $\Delta$ TD-V была непосредственно ему пропорциональна). Следовательно, два пациента с различными начальными уровнями гиперкоагуляции достигают почти одинакового уровня свертываемости на минимальном уровне антикоагуляции, если используются равные дозы антикоагулянтов.

Таким образом, тромбопрофилактика оказывает дозозависимое и дозозависимое влияние на свертываемость плазмы.

## 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования на обширной группе пациентов подтвердили данные итальянских и американских клиник о состоянии гиперкоагуляции плазмы у больных COVID-19, полученные ранее с помощью TEG или ROTEM [100,180–182]. Согласно нашим данным, по результатам тромбодинамики такое состояние наблюдалось у 80% госпитализированных пациентов, а по результатам ТЭГ (параметры Angle  $\alpha$  и МА) в 48% и 54% случаев, соответственно, в то время как классические анализы свертывания крови предполагали нормокоагуляцию. Как данные тромбодинамики, так и данные ТЭГ демонстрируют эффективность терапии НМГ в подавлении гиперкоагуляции, но также выявляют значительную часть пациентов, для которых дозировка гепарина недостаточна, а также часть пациентов, для которых дозировка антикоагулянта была избыточной. По результатам ТЭГ гиперкоагуляция сохраняется для 16% пациентов по параметру Angle  $\alpha$  и для 60% по параметру МА, а у 25 % пациентов антикоагулянтная терапия вызывает гипокоагуляцию по параметру Angle  $\alpha$ .

По результатам тромбодинамики, тромбопрофилактика приводит к быстрой трансформации гиперкоагуляции плазмы в нормальное или гипокоагуляционное состояние, однако, у 34% пациентов гиперкоагуляция плазмы сохраняется, несмотря на проведение тромбопрофилактики, а у 32% наблюдается гипокоагуляция. Таким образом, количество пациентов с нарушениями свертывания крови после лечения антикоагулянтами остается значительным – 66,0%. Важно отметить, что гиперкоагуляция плазмы связана с риском тромбозов. Тромбопрофилактика снижает гиперкоагуляцию плазмы, но также оказывает дозозависимый эффект на свертываемость плазмы. Отмечается также значительное количество пациентов с состоянием

гипокоагуляции плазмы, особенно в отделении интенсивной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения тромбопрофилактики с индивидуальным подбором дозировки, а интегральные тесты гемостаза могут быть важным инструментом для контроля состояния гемостаза пациентов при COVID-19.

В отличие от стандартных тестов гемостаза и даже ТЭГ, Тромбодинамика оказалась более чувствительна к состоянию гемостаза во время антикоагулянтной терапии, что может позволить проводить более эффективную терапию, однако также видно, что есть пациенты, которые не сразу реагируют на тромбопрофилактику, находясь в гиперкоагуляции еще несколько дней от начала терапии, и для таких пациентов, возможно, следует рассмотреть другие подходы и методы лечения.

#### **4.1 Итоги выполнения диссертационной работы**

В настоящей работе было показано, что COVID-19 сопровождается нарушениями системы свертывания крови, в частности различными тромботическими осложнениями. Стандартные скрининговые тесты для определения состояния свертываемости системы крови, такие как АЧТВ, ПВ и МНО, не способны выявить гиперкоагуляцию у пациентов с COVID-19 и не имеют прямой связи с тяжестью заболевания.

Однако интегральные тесты системы гемостаза, такие как тромбоэластография (ТЭГ) и тромбодинамика (ТД), позволяют более точно оценить состояние свертывания крови у пациентов с COVID-19. Результаты данного исследования показали, что при поступлении в клинику 80% пациентов с COVID-19 демонстрировали выраженную гиперкоагуляцию. Эти тесты также являются чувствительными к антикоагулянтной терапии. По

результатам ТЭГ и ТД, большинство пациентов переходят из состояния гиперкоагуляции в нормо- или гипокоагуляцию на 2-4 сутки госпитализации. Однако существует группа пациентов, у которых гиперкоагуляция сохраняется, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, что может указывать на недостаточную эффективность терапии у этих пациентов либо наличие резистентности к гепарину. Среди таких пациентов около 30% остаются в состоянии гиперкоагуляции на 2-4 сутки госпитализации по результатам ТД. Еще одним важным результатом работы является то, что по результатам ТД выявлен дозозависимый эффект антикоагулянтной терапии на свертывание крови у пациентов с COVID-19. При использовании эноксапарина или надропарина в дозах выше 8000 анти-Ха МЕ  $\times$  2 раза в день эффект в снижении скорости роста сгустка уже не наблюдался.

Сравнение различных тестов показало, что тест на определение D-димера и скорость роста сгустка в тесте ТД имеют наибольшую предиктивную способность для прогнозирования тромбозов у пациентов с COVID-19. Однако преимущество теста ТД состоит в том, что он отражает текущее состояние свертывания крови пациента. Единственный параметр, достоверно коррелирующий с тяжестью состояния пациентов – это время образования спонтанных сгустков  $T_{sp}$  в тесте ТД. У невыживших пациентов образование спонтанных сгустков происходило значительно раньше (на 18,4 минуте), чем у выживших пациентов (на 22,5 минуте).

## **4.2 Перспективы развития темы исследования**

В перспективе развития темы планируется исследовать риски развития геморрагических осложнений при нарушении работы системы гемостаза у

больных COVID-19. Также в дальнейшем целесообразно усовершенствовать тест ТД для повышения чувствительности в прогнозировании рисков тромботических осложнений и других нарушений системы свертывания крови. Помимо этого, можно провести дополнительные измерения факторов свертывания и провести многофакторный анализ, что может позволить в дальнейшем проводить более раннюю диагностику на выявление рисков тромботических осложнений с более высокой вероятностью.

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что стандартные коагулологические тесты АЧТВ, ПВ и МНО не способны обнаружить гиперкоагуляцию у пациентов с COVID-19 и не коррелируют с состоянием тяжести заболевания. Уровни фибриногена и Д-имера у большинства пациентов с COVID-19 при госпитализации были выше нормы и были достоверно выше у пациентов в тяжелом состоянии. Однако эти показатели практически не реагировали на терапию и в ходе терапии и тромبوпрофилактики практически не менялись.

2. В отличие от стандартных коагулологических тестов, интегральные тесты анализа гемостаза (тромбоэластография (ТЭГ) и тромбодинамика (ТД)) демонстрировали выраженную гиперкоагуляцию у 80% пациентов с COVID-19 при поступлении в клинику. Показано, что ТД и ТЭГ демонстрируют значительный отклик на антикоагулянтную терапию. Наиболее чувствительными к этой терапии были такие параметры как время реакции (R), время коагуляции (K) и угол  $\alpha$  в ТЭГ, а также начальная и стационарная скорости роста сгустка ( $V_i$  и  $V_s$ , соответственно), размер сгустка на 30 мин (CS) и время образования спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ) в тесте ТД. Все эти параметры при терапии сдвигаются в область нормо- и гипокоагуляции. По данным ТД и ТЭГ, на 2-4 сутки госпитализации признаков гиперкоагуляции не имеют 71,3% пациентов (по  $V_s$  в ТД) и 60-70% пациентов, (по данным R, K и угол  $\alpha$  в ТЭГ). Что касается теста ТД, то единственный параметр, который достоверно коррелировал с тяжестью состояния пациентов – это время образования спонтанных сгустков  $T_{sp}$ . Для умерших пациентов образование спонтанных сгустков происходило достоверно раньше, чем у выживших (на 18,4 и на 22,5 минуте, соответственно).

3. Тесты ТД и ТЭГ выявили группу пациентов, у которых, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, наблюдалось сохранение гиперкоагуляции, свидетельствующее о недостаточной эффективности проводимой у данных пациентов терапии. По параметрам ТЭГ R, K и угол  $\alpha$  из пациентов, поступивших в клинику с гиперкоагуляцией по каждому из этих параметров, после терапии остаются гиперкоагулянтными 33%, 18% и 33%, соответственно. Параметр MA не показывал никакого эффекта в ответ на антикоагулянтную терапию, и по его значениям 60% пациентов продолжали оставаться после терапии в гиперкоагуляции. По результатам ТД 28,7% пациентов оставались в гиперкоагуляции на 2-4 сутки госпитализации.

4. С помощью метода ТД обнаружен дозозависимый эффект антикоагулянтной терапии на свертывание у пациентов с COVID-19. При этом существует предел дозировки антикоагулянта, при котором достигается максимальный эффект в снижении скорости роста сгустка в плазме. Дозы эноксапарина или надропарина выше 8000 анти-Ха МЕ  $\times$  2 раза в день уже не вносили значительного вклада в снижение скорости роста сгустка, достигая точки насыщения эффекта.

5. Сравнение предиктивности различных тестов в отношении прогнозирования тромбоза у пациентов с COVID-19 показало, что из стандартных коагулологических тестов такую возможность имел только тест определения D-димера. ROC-кривая, связывающая уровень D-димера с вероятностью возникновения у пациентов тромбоза имела площадь под кривой AUC=0,708. Таким образом, этот показатель мог с достаточно высокой вероятностью говорить о наличии у пациента тромбоза, однако, скорее всего, речь может идти о тромбозе, который уже произошел. В отличие от D-димера, скорость роста сгустка в тесте ТД соответствует реальному состоянию системы свертывания пациента в момент измерения. По результатам ТД скорость роста сгустка (TD-V) была статистически значимо выше в периоды

времени, когда были обнаружены тромботическим осложнением, по сравнению с периодами, когда таких осложнений не было. Полученная ROC-кривая, связывающая величину TD-V с возникновением тромбозов, дала площадь под кривой AUC=0,699. Таким образом ТД указывает на достаточно высокую вероятность образования тромбов при высоких скоростях TD-V.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При госпитализации больным COVID-19 необходимо проводить оценку состояния гемостаза методами тромбодинамики и тромбоэластографии, т.к. это единственные методы, которые могут определить состояние гиперкоагуляции и вероятные последующие тромбоэмболические осложнения.

2. Для эффективной антикоагулянтной терапии необходимо использовать интегральные тесты анализа гемостаза, такие как тромбодинамика и ТЭГ, которые демонстрируют значительный отклик на антикоагулянтную терапию. Тесты ТД и ТЭГ позволяют определить наиболее чувствительные параметры для мониторинга эффективности проводимой терапии и выявления группы пациентов, у которых наблюдается сохранение гиперкоагуляции.

3. При выборе теста для прогнозирования возможности развития тромбозов у пациентов с COVID-19 рекомендуется использовать тест определения D-димера, так как он может с достаточно высокой вероятностью говорить о наличии у пациента тромбоза. Однако, для мониторинга реального состояния системы свертывания пациента и выявления риска развития тромбозов в будущем, рекомендуется использовать тест ТД, который позволяет определить скорость роста сгустка в момент измерения и указывает на достаточно высокую вероятность образования тромбов при высоких скоростях  $V_s$ .

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – Аденозиндифосфат

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АТК – Артериальный тромбоз конечностей

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭО – Венозные тромбоэмболические осложнения

ДВС – Диссеминированное внутрисосудистое свертывания

ЕМИАС – Единая медицинской информационно-аналитическая система  
Москвы

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

КТ – Компьютерная томография

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

МезАТ – Тромбоз мезентериальных артерий

МНО – Международное нормализованное отношение

НМГ – Низкомолекулярный гепарин

НФГ – Нефракционированный гепарин

ОИТ – Отделение интенсивной терапии

ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС – Острый респираторный дистресс-синдром

ПВ – Протромбиновое время

ПечВТ – Тромбоз печеночных вен

- ТВ – Тромбиновое время
- ТГВ – Тромбоз глубоких вен
- ТГТ – Тест генерации тромбина
- ТД – Тромбодинамика
- ТФ – Тканевый фактор
- ТО – Терапевтическое отделение
- ТПВ – Тромбоз поверхностных вен конечностей
- ТЭГ – Тромбоэластография
- ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии
- УЗДГ – Ультразвуковая доплерография
- УЗИ – Ультразвуковое исследование
- ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких
- ХБП – Хроническая болезнь почек
- ЧДД – Частота дыхательных движений
- ЧСС – Частота сердечных сокращений
- ACE2 – Ангиотензинпревращающий фермент 2
- ADPase – Экто-аденозиндифосфатаза
- Angle ( $\alpha$ ) – угол  $\alpha$  в ТЭГ
- APC – Активированный Протеин С
- АТIII – Антитромбин III
- CRP – С-реактивный белок
- CS – Размер сгустка в ТД

D – Плотность сгустка в ТД

IQR – Межквартильный размах

K – Кинетика в ТЭГ

LYMP – Лимфоциты

MA – Максимальная амплитуда в ТЭГ

NEUT – Нейтрофилы

NO – Оксид азота

PGI<sub>2</sub> – Простаглицлин

PC – Протеин С

R – Время реакции в ТЭГ

RBC – Эритроциты

SpO<sub>2</sub> – доля насыщенного кислородом гемоглобина относительно общего гемоглобина в крови

TAT – Комплекс тромбин-антитромбин III

TD – Тромбодинамика

Tlag – Время задержки роста сгустка в ТД

TF – Тканевой фактор

TFPI – Ингибитор пути тканевого фактора

tPA – Тканевый активатор плазминоген

Tsp – Время появления спонтанных сгустков в ТД

V<sub>i</sub> – Начальная скорость роста сгустка в ТД

V<sub>s</sub> – Стационарная скорость роста сгустка в ТД

vWF – Фактор Виллебранда

WBC – Лейкоциты

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. The novel coronavirus disease (COVID-19) complicated by pulmonary embolism and acute respiratory distress syndrome / T. Li, G.S. Cheng, S.N.J. Pipavath, G.A. Kicska, L. Liu, P.E. Kinahan, W. Wu // *J. Med. Virol.* – 2020. – V. 92. – № 10. – P. 2205–2208.
2. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 5. – P. 1094–1099.
3. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, M.S. Arbous, D. Gommers, K.M. Kant, F. H. J. Kaptein, J. van Paassen, M. A. M. Stals, M. V. Huisman, H. Endeman // *Thromb. Res.* – 2020. – V. 191. – P. 148–150.
4. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J. F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois, J. M. Monsallier, M. Ramakers, M. Auvray, K. Merouani // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1743–1746.
5. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection / K. Casey, A. Iteen, R. Nicolini, J. Auten // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – V. 38. – № 7. – P. 1544.e1–1544.e3.
6. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab / M. Cellina, M. Orsi, F. Bombaci, M. Sala, P. Marino, G. Oliva // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2020. – V. 101. – № 5. – P. 323–324.

7. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li, S. Liu, F. Wang // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 6. – P. 1421–1424.
8. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu, F. Liu, K.L. Wu, J. Li, X.H. Liu, C.L. Zhu // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – V. 58. – № 7. – P. 1116–1120.
9. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue, G. Grasselli, C. Novembrino, V. Chantarangkul, A. Pesenti, F. Peyvandi, A. Tripodi // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1738–1742.
10. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi, C. Clark, T. Iba // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 5. – P. 1023–1026.
11. Плутницкий, А.Н. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) [Электронный ресурс] URL: [BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf \(minzdrav.gov.ru\)](https://www.minzdrav.gov.ru/bmp/covid-19/V15.pdf)
12. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 4. – P. 844–847.
13. Система гемостаза у пациентов с COVID-19 при терапии гепарином / А.Ю. Буланов, Е.Л. Буланова, И.Б. Симарова, Е.А. Бовт, О.О. Елисеева, М.А. Пантелеев, А.Г. Румянцев, Ф.И. Атауллаханов, С.С. Карамзин // *Профилактическая медицина* – 2020. – Т. 23. – № 6. – С. 85–93.

14. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, Z. Peng // *JAMA* – 2020. – V. 323. – № 11. – P. 1061–1069.
15. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L Ren., J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, B. Cao // *The Lancet* – 2020. – V. 395. – № 10223. – P. 497–506.
16. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing / S. Wan, Y. Xiang, W. Fang, Y. Zheng, B. Li, Y. Hu, C. Lang, D. Huang, Q. Sun, Y. Xiong, X. Huang, J. Lv, Y. Luo, L. Shen, H. Yang, G. Huang, R. Yang // *J. Med. Virol.* – 2020. – V. 92. – № 7. – P. 797–806.
17. *Pocket Guide to Diagnostic Tests, 6e.* / D. Nicoll, C. Lu, M. Pignone, S.J. McPhee. – New York: McGraw Hill, 2012. – 640 p.
18. Whiting, D. TEG and ROTEM: technology and clinical applications / D. Whiting, J.A. DiNardo // *Am. J. Hematol.* – 2014. – V. 89. – № 2. – P. 228–232.
19. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery / E.M. Koltsova, A.N. Balandina, K.I. Grischuk, M.A. Shpilyuk, E.A. Seregina, N.M. Dashkevich, A. V. Poletaev, A. V. Pyregov, G. T. Sukhih, I. I. Serebriyskiy, F. I. Ataulakhanov *J. Perinat. Med.* – 2018. – V. 46. – № 3. – P. 251–260.
20. Association of humoral immunity status and thrombodynamics after vaccination with Gam-COVID-Vac and CoviVac / O.M. Drapkina, S.A. Berns, G.A. Yu, L.N. Ryzhakova, A.A. Ivanova, A. V. Emelyanov, S.N. Voinova, R.A. Karateev, N.A. Arablinskiy, A.A. Rodionova, V.S. Bashnyak, M.S. Pokrovskaya // *Cardiovascular Therapy and Prevention* – 2022. – V. 21. – № 6. – P. 14–21.

21. Correction to: Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany / C. Edler, A. S. Schröder, M. Aepfelbacher, A. Fitzek, A. Heinemann, F. Heinrich, A. Klein, F. Langenwalder, M. Lütgehetmann, K. Meißner, K. Püschel, J. Schädler, S. Steurer, H. Mushumba, J. P. Sperhake // *Int. J. Legal. Med.* – 2020. – V. 134. – № 4. – P. 1275–1284.
22. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study / D. Wichmann, J. P. Sperhake, M. Lütgehetmann, S. Steurer, C. Edler, A. Heinemann, F. Heinrich, H. Mushumba, I. Kniep, A. S. Schröder, C. Burdelski, G. de Heer, A. Nierhaus, D. Frings, S. Pfefferle, H. Becker, H. Bredereke-Wiedling, A. de Weerth, H. R. Paschen, S. Sheikhzadeh-Eggers, A. Stang, S. Schmiedel, C. Bokemeyer, M.M. Addo, M. Aepfelbacher, K. Püschel, S. Kluge // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – V. 173. – № 4. – P. 268–277.
23. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19 / M. V. Samsonova, A. L. Chernyaev, Z. R. Omarova, E. A. Pershina, O. D. Mishnev, O. V. Zayratyants, L. M. Mikhaleva, D. V. Kalinin, V. V. Varyasin, O. A. Tishkevich, S. A. Vinogradov, K. Y. Mikhaylichenko, A. V. Chernyak // *Pulmonologiya.* – 2020. – V. 30. – № 4. – P. 519–532.
24. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel, A. Haverich, T. Welte, F. Laenger, A. Vanstapel, C. Werlein, H. Stark, A. Tzankov, W.W. Li, V.W. Li, S.J. Mentzer, D. Jonigk // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V. 383. – № 4. – P. 120–128.
25. Role of endothelial dysfunction in the thrombotic complications of COVID-19 patients / E. Falcinelli, E. Petito, C. Becattini, E. De Robertis, U. Paliani, M. Sebastiano, G. Vaudo, G. Guglielmini, F. Paciullo, V. Cerotto, M. Malvestiti, F. Gori, L. Bury, T. Lazzarini, P. Gresele // *J. Infect.* – 2021. – V. 82. – № 5. – P. 186–230.

26. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A.S. Zinkernagel, M.R. Mehra, R.A. Schuepbach, F. Ruschitzka, H. Moch // *The Lancet*. – 2020. – V. 395. – № 10234. – P. 1417–1418.
27. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19 / I. Paranjpe, V. Fuster, A. Lala, A.J. Russak, B.S. Glicksberg, M.A. Levin, A.W. Charney, J. Narula, Z.A. Fayad, E. Bagiella, S. Zhao, G.N. Nadkarni // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – V. 76. – № 1. – P. 122–124.
28. Elevation of D-dimer, but not Pt and aPTT, reflects the progression of covid-19 toward an unfavorable outcome: a meta-analysis / D. Bashash, H. Abolghasemi, S. Salari, M. Olfatifar, P. Eshghi, M.E. Akbari // *IJBC*. – 2020. – V. 12. – № 2. – P. 47–53.
29. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19 / L. Bowles, S. Platton, N. Yartey, M. Dave, K. Lee, D.P. Hart, V. MacDonald, L. Green, S. Sivapalaratnam, K.J. Pasi, P. MacCallum // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V. 383. – № 3. – P. 288–290.
30. Berkman, S.A. COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation / S.A. Berkman, V.F. Semin // *Respir. Crit. Care. Med.* – 2021. – V. 42. – № 2. – P. 316–326.
31. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / M. Ranucci, A. Ballotta, U. Di Dedda, E. Baryshnikova, M. Dei Poli, M. Resta, M. Falco, G. Albano, L. Menicanti // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1747–1751.

32. Colman, R.W. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice / R.W. Colman. – 5. ed – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 1827 p.
33. Покровский, В.М. Физиология человека: Учебная литература для студентов медицинских вузов / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.
34. PEAR1 polymorphisms as a prognostic factor in hemostasis and cardiovascular diseases / N. Ansari, S. Najafi, S. Shahrabi, N. Saki // J. Thromb. Thrombolysis. – 2020. – V. 51. – № 1. – P. 89–95.
35. Lane, D.A. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease / D.A. Lane, P.J. Grant // Blood. – 2000. – V. 95. – № 5. – P. 1517–1532.
36. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke / E. Reganon, V. Vila, V. Martínez-Sales, A. Vaya, A. Lago, P. Alonso, J. Aznar // Thromb. Res. – 2003. – V. 112. – № 4. – P. 217–221.
37. McEver, R.P. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation / R.P. McEver // Thromb. Haemost. – 2001. – V. 86. – № 3. – P. 746–756.
38. Boccaccio, C. A functional role for hemostasis in early cancer development / C. Boccaccio, P.M. Comoglio // Cancer Res. – 2005. – V. 65. – № 19. – P. 8579–8582.
39. Cancer and thrombosis: From molecular mechanisms to clinical presentations / H.R. Buller, F.F. Van Doormaal, G.L. Van Sluis, P.W. Kamphuisen // J. Thromb. Haemost. – 2007. – V. 5. – № 1. – P. 246–254.
40. New Fundamentals in hemostasis / H.H. Versteeg, J.W.M. Heemskerk, M. Levi, P.H. Reitsma // Physiol. Rev. – 2013. – V. 93. – № 1. – P. 327–358.

41. Lawson, J.H. Challenges for Providing Effective Hemostasis in Surgery and Trauma / J.H. Lawson, M.P. Murphy // *Semin Hematol.* – 2004. – V. 41. – № 1. – P. 55–64.
42. Schafer, A.I. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis / A.I. Schafer // *J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – V. 35. – № 3. – P. 209–219.
43. Greinacher, A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia / A. Greinacher // *N. Engl. J Med.* – 2015. – V. 373. – № 3. – P. 252–261.
44. Björk, I. Mechanism of the anticoagulant action of heparin / I. Björk, U. Lindahl // *Mol. Cell. Biochem.* – 1982. – V. 48. – № 3. – P. 161–182.
45. Ratnoff, O.D. The evolution of hemostatic mechanisms / O.D. Ratnoff // *Perspect. Biol. Med.* – 1987. – V. 31. – № 1. – P. 4–33.
46. Identification of extant vertebrate Myxine glutinosa VWF: evolutionary conservation of primary hemostasis / M.A. Grant, D.L. Beeler, K.C. Spokes, J. Chen, H. Dharaneeswaran, T.E. Sciuto, A.M. Dvorak, G. Interlandi, J.A. Lopez, W.C. Aird // *Blood.* – 2017. – V. 130. – № 23. – P. 2548–2558.
47. Positive selection during the evolution of the blood coagulation factors in the context of their disease-causing mutations / P.M. Rallapalli, C.A. Orengo, R.A. Studer, S.J. Perkins // *Mol. Biol. Evol.* – 2014. – V. 31. – № 11. – P. 3040–3056.
48. Heptinstall, S. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 4th edition / S. Heptinstall // *Platelets.* – 2001. – V. 12. – № 5. – P. 319–319.
49. Peyvandi, F. Role of von Willebrand factor in the haemostasis / F. Peyvandi, I. Garagiola, L. Baronciani // *Blood Transfus.* – 2011. – V. 9. – № 2. – P. 3–8.

50. Frydman, G.H. Hematopoietic System Toxicology. Platelets and Hemostasis. Third Edition / G.H. Frydman, K.A. Metcalf Pate, A. Vitsky. – Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc., 2018. – 60–113 p.
51. БУТЫЛИН, А.А. Пространственная Динамика Свертывания Крови / А.А. БУТЫЛИН, М.А. Пантелеев, Ф.И. Атауллаханов // РосХимЖ. – 2007. – Т. 51. – №. 1. – С. 45–50.
52. Heemskerk, J.W.M. Platelet activation and blood coagulation / J.W.M. Heemskerk, E.M. Bevers, T. Lindhout // Thromb. Haemost. – 2002. – V. 88. – № 2. – P. 186–193.
53. Zaidi, A. Physiology of haemostasis / A. Zaidi, L. Green // Anaesthesia and Intensive Care Medicine. – 2019. – V. 20. – № 3. – P. 152–158.
54. Fritsma, G.A. Platelet Structure and Function / G.A. Fritsma // Clinical Laboratory Science. – 2015. – V. 28. – № 2. – P. 125–131.
55. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе, А.И. Воробьев, Ф.И. Атауллаханов. – М.: Практическая Медицина, 2011. – 192 с.
56. Wu, K.K. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis / K.K. Wu, P. Thiagarajan // Annu. Rev. Med. – 1996. – V. 47. – № 1. – P. 315–331.
57. Kazmi, R. S. Homeostasis of Hemostasis: The Role of Endothelium / R.S. Kazmi, S. Boyce, B.A. Lwaleed // Semin. Thromb. Hemost. – 2015. – V. 41. – № 6. – P. 49–55.
58. Пантелеев, М.А. Свертывание Крови: Биохимические Основы / М.А. Пантелеев, Ф.И. Атауллаханов // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1. – №. 1. – С. 50–62.

59. Blood coagulation in the 21st century: Existing knowledge, current strategies for treatment and perspective / N. A. Podoplelova, V. B. Sulimov, I. S. Ilin, A. S. Tashilova, M. A. Panteleev, I. V. Ledeneva, K. S. Shikhaliev // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. – 2020. – V. 19. – № 1. – P. 139–157.
60. Gil, M. R. *Overview of the Coagulation System: Transfusion Medicine and Hemostasis* / M. R. Gil. – Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2019. – 564 p.
61. Bain, J. B. *Investigation of Haemostasis: Dacie and Lewis Practical Haematology Twelfth Edition* / J. B. Bain, I. Bates, M. A. Laffan. – Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2016. – 409 p.
62. Lu, G. Formation of factors IXa and Xa by the extrinsic pathway: differential regulation by tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III / G. Lu, G.J.J. Broze, S. Krishnaswamy // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – № 17. – P. 17241–17249.
63. Gettins, P.G.W. Serpin structure, mechanism, and function / P.G.W. Gettins // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – № 12. – P. 4751–4804.
64. The anticoagulant activation of antithrombin by heparin / L. Jin, J.P. Abrahams, R. Skinner, M. Petitou, R.N. Pike, R.W. Carrell // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1997. – V. 94. – № 26. – P. 14683–14688.
65. Dahlbäck, B. The discovery of activated protein C resistance / B. Dahlbäck // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – V. 1. – № 1. – P. 3–9.
66. Weiler, H. Multiple receptor-mediated functions of activated protein C / H. Weiler // *Hamostaseologie*. – 2011. – V. 31. – № 3. – P. 185–195.
67. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor / M.S. Bajaj, J.J. Birktoft, S.A Steer., S.P. Bajaj // *Thromb. Haemost.* – 2001. – V. 86. – № 4. – P. 959–972.

68. Tracking SARS-CoV-2 variants [Электронный ресурс]. URL: [Tracking SARS-CoV-2 variants \(who.int\)](https://www.who.int/tracking-sars-cov-2).
69. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization / P. Wang, R.G. Casner, M.S. Nair, M. Wang, J. Yu, G. Cerutti, L. Liu, P.D Kwong., Y. Huang, L. Shapiro, D.D Ho // Cell Host Microbe. – 2021. – V. 29. – № 5. – P. 747–751.e4.
70. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies / R.E. Chen, X. Zhang, J.B. Case, E.S. Winkler, Y. Liu, L.A. VanBlargan, J. Liu, J.M. Errico, X. Xie, N. Suryadevara, P. Gilchuk, S.J. Zost, S. Tahan, L. Droit, J.S. Turner, W. Kim, A.J. Schmitz, M. Thapa, D. Wang, A.C.M. Boon, R.M. Presti, J.A. O'Halloran, A.H.J. Kim, P. Deepak, D. Pinto, D.H. Fremont, J.E. Crowe, D. Corti, H.W. Virgin, A.H. Ellebedy, P.Y. Shi, M.S. Diamond // Nat. Med. – 2021. – V. 27. – № 4. – P. 717–726.
71. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 / P. Wang, M. S. Nair, L. Liu, S. Iketani, Y. Luo, Y. Guo, M. Wang, J. Yu, B. Zhang, P. D. Kwong, B. S. Graham, J. R. Mascola, J. Y. Chang, M. T. Yin, M. Sobieszczyk, C. A. Kyratsous, L. Shapiro, Z. Sheng, Y. Huang, D. D. Ho // Nature. – 2021. – V. 593. – № 7857. – P. 130–135.
72. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity / W. F. Garcia-Beltran, E. C. Lam, K. St Denis, A. D. Nitido, Z. H. Garcia, B. M. Hauser, J. Feldman, M. N. Pavlovic, D. J. Gregory, M. C. Poznansky, A. Sigal, A. G. Schmidt, A. J. Iafrate, V. Naranbhai, A. B. Balazs // Cell. – 2021. – V. 184. – № 9. – P. 2372–2383.e9.
73. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis / Q. Zhao, M. Meng, R. Kumar, Y. Wu, J.

- Huang, N. Lian, Y. Deng, S. Lin // *J. Med. Virol.* – 2020. – V. 92. – № 10. – P. 1915–1921.
74. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation / A. Saito, T. Irie, R. Suzuki, T. Maemura, H. Nasser, K. Uriu, Y. Kosugi, K. Shirakawa, K. Sadamasu, I. Kimura, J. Ito, J. Wu, K. Iwatsuki-Horimoto, M. Ito, S. Yamayoshi, S. Loeber, M. Tsuda, L. Wang, S. Ozono, E.P. Butlertanaka, Y.L. Tanaka, R. Shimizu, K. Shimizu, K. Yoshimatsu, R. Kawabata, T. Sakaguchi, K. Tokunaga, I. Yoshida, H. Asakura, M. Nagashima, Y. Kazuma, R. Nomura, Y. Horisawa, K. Yoshimura, A. Takaori-Kondo, M. Imai, S. Tanaka, S. Nakagawa, T. Ikeda, T. Fukuhara, Y. Kawaoka, K. Sato // *Nature.* – 2022. – V. 602. – № 7896. – P. 300–306.
75. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant / R. Suzuki, D. Yamasoba, I. Kimura, L. Wang, M. Kishimoto, J. Ito, Y. Morioka, N. Nao, H. Nasser, K. Uriu, Y. Kosugi, M. Tsuda, Y. Orba, M. Sasaki, R. Shimizu, R. Kawabata, K. Yoshimatsu, H. Asakura, M. Nagashima, K. Sadamasu, K. Yoshimura, H. Sawa, T. Ikeda, T. Irie, K. Matsuno, S. Tanaka, T. Fukuhara, K. Sato // *Nature.* – 2022. – V. 603. – № 7902. – P. 700–705.
76. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi, F. K. Jones, Q. Zheng, H. R. Meredith, A. S. Azman, N. G. Reich, J. Lessler // *Ann Intern. Med.* – 2020. – V. 172. – № 9. – P. 577–582.
77. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, X. Wang, L. Zhou, Y. Tong, R. Ren, K. S. M. Leung, E. H. Y. Lau, J. Y. Wong, X. Xing, N. Xiang, Y. Wu, C. Li, Q. Chen, D. Li, T. Liu, J. Zhao, M. Liu, W. Tu, Z. Feng // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V. 382. – № 13. – P. 1199–1207.

78. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2 / M. O'Driscoll, G. Ribeiro Dos Santos, L. Wang, D. A. T. Cummings, A. S. Azman, J. Paireau, A. Fontanet, S. Cauchemez, H. Salje // *Nature*. – 2021. – V. 590. – № 7844. – P. 140–145.
79. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran, S. Bacon, C. Bates, C. E. Morton, H. J. Curtis, A. Mehrkar, D. Evans, P. Inglesby, J. Cockburn, H. I. McDonald, B. MacKenna, L. Tomlinson, I. J. Douglas, C. T. Rentsch, R. Mathur, A. Y. S. Wong, R. Grieve., D. Harrison, B. Goldacre // *Nature*. – 2020. – V. 584. – № 7821. – P. 430–436.
80. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study / C. Karagiannidis, C. Mostert, C. Hentschker, T. Voshaar, J. Malzahn, G. Schillinger, J. Klauber, U. Janssens, G. Marx, S. Weber-Carstens, S. Kluge, M. Pfeifer, L. Grabenhenrich, T. Welte, R. Busse // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – V. 8. – № 9. – P. 853–862.
81. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients / H. Ejaz, A. Alsrhani, A. Zafar, H. Javed, K. Junaid, A. E. Abdalla, K. O. A. Abosalif, Z. Ahmed, S. Younas // *J. Infect. Public. Health.* – 2020. – V. 13. – № 12. – P. 1833–1839.
82. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu, W. H. Liang, C. Q. Ou, J. X. He, L. Liu, H. Shan, C. L. Lei, D. S. C. Hui, B. Du, L. J. Li, G. Zeng, K. Y. Yuen, R. C. Chen, C. L. Tang, T. Wang, P. Y. Chen, J. Xiang, S. Y. Li // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – V. 382. – № 18. – P. 1708–1720.

83. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19 / A. Chandra, U. Chakraborty, J. Pal, P. Karmakar // *BMJ Case Rep.* – 2020. – V. 13. – № 9. – P. 1–4.
84. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han, Y. Qiu., J. Wang, Y. Liu, Y. Wei, J. Xia, T. Yu, X. Zhang, L. Zhang // *The Lancet.* – 2020. – V. 395. – № 10223. – P. 507–513.
85. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management / A.H. Attaway, R.G. Scheraga, A. Bhimraj, M. Biehl, U. Hatipoğlu // *BMJ.* – 2021. – V. 372. – № 436. – P. 1–19.
86. Different Methods to Improve the Monitoring of Noninvasive Respiratory Support of Patients with Severe Pneumonia/ARDS Due to COVID-19: An Update / P. Pelosi, R. Tonelli, C. Torregiani, E. Baratella, M. Confalonieri, D. Battaglini, A. Marchioni, P. Confalonieri, E. Clini, F. Salton, B. Ruaro // *J. Clin. Med.* – 2022. – V. 11. – № 6. – P. 1–21.
87. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology / C. Renoux, R. Fort, E. Nader, C. Boisson, P. Joly, E. Stauffer, M. Robert, S. Girard, A. Cibiel, A. Gauthier, P. Connes // *Br. J. Haematol.* – 2021. – V. 192. – № 4. – P. 108–111.
88. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19 / E. Nader, C. Nougier, C. Boisson, S. Poutrel, J. Catella, F. Martin, J. Charvet, S. Girard, S. Havard-Guibert, M. Martin, H. Rezigue, H. Desmurs-Clavel, C. Renoux, P. Joly, N. Guillot, Y. Bertrand, A. Hot, Y. Dargaud, P. Connes // *Am. J. Hematol.* – 2022. – V. 1. – № 97. – P. 283–292.
89. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19 / M. Kubánková, B. Hohberger, J. Hoffmanns, J. Fürst, M. Herrmann, J. Guck, M. Kräter // *Biophys. J.* – 2021. – V. 120. – № 14. – P. 2838–2847.

90. Filterability of Erythrocytes in Patients with COVID-19 / D.S. Prudinnik, E.I. Sinauridze, S.S. Shakhidzhanov, E.A. Bovt, D.N. Protsenko, A.G. Rummyantsev, F.I. Ataulakhanov // *Biomolecules*. – 2022. – V. 12. – № 16. – P. 1–19.
91. Red Blood Cell Shape and Deformability in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome / M. Piagnerelli, J. Vanderelst, A. Rousseau, D. Monteyne, D. Perez-Morga, P. Biston, K. Zouaoui Boudjeltia // *Front. Physiol.* – 2022. – V. 13. – № 849910. – P. 1–8.
92. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management / A.U. Anka, M.I. Tahir, S.D. Abubakar, M. Alsabbagh, Z. Zian, H. Hamedifar, A. Sabzevari, G. Azizi // *Scand. J. Immunol.* – 2021. – V. 93. – № 4. – P. 1–25.
93. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang, N.D. Beckmann, S. Nirenberg, B. Wang, Y. Lavin, T.H. Swartz, i D. Maddur, A. Stock, T.U. Marron, H. Xie, M. Patel, K. Tuballes, O. Van Oekelen, A. Rahman, P. Kovatch, J.A. Aberg, E. Schadt, S. Jagannath, M. Mazumdar, A.W. Charney, A. Firpo-Betancourt, D.R. Mendu, J. Jhang, D. Reich, K. Sigel, C. Cordon-Cardo, M. Feldmann, S. Parekh, M. Merad, S. Gnjatic // *Nat. Med.* – 2020. – V. 26. – № 10. – P. 1636–1643.
94. Evidence of systemic endothelial injury and microthrombosis in hospitalized COVID-19 patients at different stages of the disease / D.G. Della Rocca, M. Magnocavallo, C. Lavallo, J. Romero, G.B. Forleo, N. Tarantino, C. Chimenti, I. Alviz, M.T. Gamero, M.J. Garcia, L. Di Biase, A. Natale // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2021. – V. 51. – № 3. – P. 571–576.
95. Lowenstein, C.J. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease / C.J. Lowenstein, S.D. Solomon // *Circulation*. – 2020. – V. 142. – № 17. – P. 1609–1611.

96. Asakura, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / H. Asakura, H. Ogawa // *Int. J. Hematol.* – 2021. – V. 113. – № 1. – P. 45–57.
97. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients / L. Wang, L. Zhao, F. Li, J. Liu, L. Zhang, Q. Li, J. Gu, S. Liang, Q. Zhao, J. Liu, J.F. Xu // *Clin. Respir. J.* – 2022. – V. 16. – № 3. – P. 182–189.
98. Rostami, M. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review / M. Rostami, H. Mansouritorghabeh // *Expert. Rev. Hematol.* – 2020. – V. 13. – № 11. – P. 1265–1275.
99. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity / Y. Li, K. Zhao, H. Wei, W. Chen, W. Wang, L. Jia, Q. Liu, J. Zhang, T. Shan, Z. Peng, Y. Liu, X. Yan // *Br. J. Haematol.* – 2020. – V. 190. – № 1. – P. e24–e27.
100. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T.F. van Haaps, M. Foppen, A.P. Vlaar, M.C.A. Müller, C.C.S. Bouman, L.F.M. Beenen, R.S. Kootte, J. Heijmans, L.P. Smits, P.I. Bonta, N. van Es. // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 8. – P. 1995–2002.
101. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, M.S. Arbous, D.A.M.P.J. Gommers, K.M. Kant, F.H.J. Kaptein, J. van Paassen, M.A.M. Stals, M.V. Huisman, H. Endeman // *Thromb. Res.* – 2020. – V. 191. – № 2020. – P. 145–147.
102. Gavriilaki, E. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success doesn't come easily / E. Gavriilaki, R.A. Brodsky // *Br. J. Haematol.* – 2020. – V. 189. – № 6. – P. e227–e230.

103. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients / P. Canzano, M. Brambilla, B. Porro, N. Cosentino, E. Tortorici, S. Vicini, P. Poggio, A. Cascella, M.F. Pengo, F. Veglia, S. Fiorelli, A. Bonomi, V. Cavalca, D. Trabattoni, D. Andreini, E. Omodeo Salè, G. Parati, E. Tremoli, M. Camera // *JACC Basic Transl. Sci.* – 2021. – V. 6. – № 3. – P. 202–218.
104. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry // *Clinica Chimica Acta.* – 2020. – V. 506. – № 2020. – P. 145–148.
105. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study / D. Liao, F. Zhou, L. Luo, M. Xu, H. Wang, J. Xia, Y. Gao, L. Cai, Z. Wang, P. Yin, Y. Wang, L. Tang, J. Deng, H. Mei, Y. Hu // *Lancet Haematol.* – 2020. – V. 9. – № 20. – P. e671–e678.
106. Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19 / S.M. Ouyang, H.Q. Zhu, Y.N. Xie, Z.S. Zou, H.M. Zuo, Y.W. Rao, X.Y. Liu, B. Zhong, X. Chen // *BMC Infect. Dis.* – 2020. – V. 20. – № 1. – P. 1–10.
107. Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients / D. Welder, H. Jeon-Slaughter, B. Ashraf, S.H. Choi, W. Chen, I. Ibrahim, T. Bat // *Br. J. Haematol.* – 2021. – V. 194. – № 3. – P. 530–536.
108. Immature platelets in patients with Covid-19: association with disease severity / A. Cohen, E. Harari, E. Yahud, M. Cipok, G. Bryk, N.K. Lador, T. Mann, A. Mayo, E.I. Lev // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2021. – V. 52. – № 3. – P. 708–714.
109. Platelet and Vascular Biomarkers Associate with Thrombosis and Death in Coronavirus Disease / T.J. Barrett, A.H. Lee, Y. Xia, L.H. Lin, M. Black, P.

- Cotzia, J. Hochman, J.S. Berger // *Circ. Res.* – 2020. – V. 127. – № 7. – P. 945–947.
110. Are platelet volume indices of clinical use in COVID-19? A systematic review / S. Daniels, H. Wei, M. van Tongeren, D.W. Denning // *Front Cardiovasc. Med.* – 2022. – V. 9. – P. 1–18.
111. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study / B. Schurink, E. Roos, T. Radonic, E. Barbe, C.S.C. Bouman, H.H. de Boer, G.J. de Bree, E.B. Bulle, E.M. Aronica, S. Florquin, J. Fronczek, L.M.A. Heunks, M.D. de Jong, L. Guo, R. du Long, R. Lutter, P.C.G. Molenaar, E.A. Neefjes-Borst, H.W.M. Niessen, C.J.M. van Noesel, J.J.T.H. Roelofs., E.J. Snijder, E.C. Soer, J. Verheij, A.P.J. Vlaar, W. Vos, N.N. van der Wel, A.C. van der Wal, P. van der Valk, M. Bugiani // *Lancet Microbe.* – 2020. – V. 7. – P. e290–e299.
112. A postmortem portrait of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A large multi-institutional autopsy survey study / J.E. Hooper, R.F. Padera, M. Dolhnikoff, L.F.F. da Silva, A.N. Duarte-Neto, M.E. Kapp, J.M. Lacy, T. Mauad, P.H.N. Saldiva, A.V. Rapkiewicz, D.A. Wolf, J.C. Felix, P. Benson, E. Shanes, K.L. Gawelek, D.A. Marshall, M.M. McDonald, W. Muller, D.S. Priemer, I.H. Solomon, T. Zak, M.B. Bhattacharjee, L. Fu, A.R. Gilbert., H.L. Harper, S. Litovsky, J. Lomasney, S.L. Mount, S. Reilly, M. Sekulic, T.S. Steffensen, K.J. Threlkeld, B. Zhao, A.K. Williamson // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2021. – V. 145. – № 5. – P. 529–535.
113. Rampotas, A. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease / A. Rampotas, S. Pavord // *J. Clin. Pathol.* – 2021. – V. 74. – № 11. – P. 750–751.
114. Erythrocyte, platelet, serum ferritin, and p-selectin pathophysiology implicated in severe hypercoagulation and vascular complications in COVID-19 / C. Venter,

- J.A. Bezuidenhout, G.J. Laubscher, P.J. Lourens, J. Steenkamp, D.B. Kell, E. Pretorius // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – № 21. – P. 1–14.
115. Altered platelet and coagulation function in moderate-to-severe COVID-19 / R.I. Litvinov, N.G. Evtugina, A.D. Peshkova, S.I. Safiullina, I.A. Andrianova, A.I. Khabirova, C. Nagaswami, R.R. Khismatullin, S.S. Sannikova, J.W. Weisel // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 1–14.
116. Parker, W. Ae. Antithrombotic therapy for patients with chronic coronary syndromes / W. Ae. Parker, R.F. Storey // *Heart.* – 2021. – V. 107. – № 11. – P. 925–933.
117. Platelet Gene Expression and Function in COVID-19 / B.K. Manne, F. Denorme, E.A. Middleton, I. Portier, J.W. Rowley, C. Stubben, A.C. Petrey, N.D. Tolley, L. Guo, M. Cody, A.S. Weyrich, C.C. Yost, M.T. Rondina, R.A. Campbell // *Blood.* – 2020. – V. 136. – № 11. – P. 1317–1329.
118. Association of Neutrophil Activation, More Than Platelet Activation, With Thrombotic Complications in Coronavirus Disease 2019 / E. Petito, E. Falcinelli, U. Paliani, E. Cesari, G. Vaudo, M. Sebastiano, V. Cerotto, G. Guglielmini, F. Gori, M. Malvestiti, C. Becattini, F. Paciullo, E. De Robertis, L. Bury, T. Lazzarini, P. Gresele // *J. Infect. Dis.* – 2021. – V. 223. – № 6. – P. 933–944.
119. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 / E.D. Hottz, I.G. Azevedo-Quintanilha, L. Palhinha, L. Teixeira, E.A. Barreto, C.R.R. Pão, C. Righy, S. Franco, T.M.L. Souza, P. Kurtz, F.A. Bozza, P.T. Bozza // *Blood.* – 2020. – V. 136. – № 11. – P. 1330–1341.
120. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A.B. Pine, M.L. Meizlish, C.H. Chang,

- H. Zhang, P. Bahel, a A. Baluh, N. Bar, R.D. Bona, A.J. Burns, C.S. Dela Cruz, A. Dumont, S Halene., J. Hwa, J. Koff, H. Menninger, N. Neparidze, C. Price, J.M. Siner, C. Tormey, H.M. Rinder, H.J. Chun, A.I. Lee // *Lancet Haematol.* – 2020. – V. 8. – P. e575–e582.
121. Over time relationship between platelet reactivity, myocardial injury and mortality in patients with SARS-CoV-2-associated respiratory failure / G. Campo, M. Contoli, A. Fogagnolo, F. Vieceli Dalla Sega, O. Zucchetti, L. Ronzoni, M. Verri, F. Fortini, R. Pavasini, L. Morandi, S. Biscaglia, L. Di Ienno, E. D'Aniello, M. Manfrini, R. Zoppellari, P. Rizzo, R. Ferrari, C.A. Volta, A. Papi, S. Spadaro // *Platelets.* – 2021. – V. 32. – № 4. – P. 560–570.
122. Platelet activation in critically ill COVID-19 patients / N. Yatim, J. Boussier, R. Chocron, J. Hadjadj, A. Philippe, N. Gendron, L. Barnabei, B. Charbit, T.A. Szwebel, N. Carlier, F. Pène, C. Azoulay, L. Khider, T. Mirault, J.L. Diehl, C.L. Guerin, F. Rieux-Laucat, D. Duffy, S. Kernéis, D.M. Smadja, B. Terrier // *Ann Intensive Care.* – 2021. – V. 11. – № 113. – P. 2–12.
123. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 / B.G. Fenyves, A. Mehta, K.R. Kays, C. Beakes, J Margolin., M.B. Goldberg, N. Hacoheh, M.R. Filbin // *Am. J. Hematol.* – 2021. – V. 96. – № 12. – P. E468–E471.
124. Bedside thromboelastography to rapidly assess the pharmacodynamic response of anticoagulants and aspirin in COVID-19: evidence of inadequate therapy in a predominantly minority population / P.A. Gurbel, K.P. Bliden, A. Rout, N. Rapista, N. Walia, R. Chaudhary, G. Ens, M. Traianova, J.S. Barnes, U.S. Tantry // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2021. – V. 51. – № 4. – P. 902–904.
125. First Experience Addressing the Prognostic Utility of Novel Urinary Biomarkers in Patients with COVID-19 / U.S. Tantry, K.P. Bliden, A. Cho, N. Walia, J.R.

- Dahlen, G. Ens, M. Traianova, C. Jerjian, A. Usman, P.A. Gurbel // *Open Forum Infect. Dis.* – 2021. – V. 8. – № 7. – P. 1–4.
126. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19 / Y. Zaid, F. Puhm, I. Allaey, A. Naya, M. Oudghiri, L. Khalki, Y. Limami, N. Zaid, K. Sadki, R. Ben El Haj, W. Mahir, L. Belayachi, B. Belefquih, A. Benouda, A. Cheikh, M.A. Langlois, Y. Cherrah, L. Flamand, F. Guessous, E. Boilard // *Circ. Res.* – 2020. – V. 127. – № 11. – P. 1404–1418.
127. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients / C. Heinz, W. Miesbach, E. Herrmann, M. Sonntagbauer, F.J. Raimann, K. Zacharowski, C.F. Weber, E.H. Adam // *Anesthesiology.* – 2021. – V. 134. – № 3. – P. 457–467.
128. Sebag, S.C. Therapeutic Modulation of Coagulation and Fibrinolysis in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome / S.C. Sebag, J.A. Bastarache, L.B. Ware // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2011. – V. 12. – № 9. – P. 1481–1496.
129. Coagulopathy in COVID-19 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi, J. Thachil // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 9. – P. 2103–2109.
130. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome / M. Camprubí-Rimblas, N. Tantinyà, J. Bringué, R. Guillamat-Prats, A. Artigas // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – V. 6. – № 2. – P. 1–10.
131. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y. Chen, Y. Guo, Y. Pan, Z.J. Zhao // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – V. 525. – № 1. – P. 135–140.
132. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong,

- Y.Y. Tan, S.D. Chen, H.J. Jin, K.S. Tan, D.Y. Wang, Y. Yan // *Mil. Med. Res.* – 2020. – V. 7. – № 1. – P. 1–10.
133. Understanding of COVID-19 based on current evidence / P. Sun, X. Lu, C. Xu, W. Sun, B. Pan // *J. Med. Virol.* – 2020. – V. 92. – № 6. – P. 548–551.
134. Seheult, J.N. Fibrinolysis Shutdown and Thrombosis in Severe COVID-19 / J.N. Seheult, A. Seshadri, M.D. Neal // *J. Am. Coll. Surg.* – 2020. – V. 231. – № 2. – P. 203–204.
135. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection / F.L. Wright, T.O. Vogler, E.E. Moore, H.B. Moore, M.V. Wohlauser, S. Urban, T.L. Nydam, P.K. Moore, R.C. McIntyre // *J. Am. Coll. Surg.* – 2020. – V. 231. – № 2. – P. 193–203.
136. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, R. Andermatt, A.S. Zinkernagel, M.R. Mehra, R.A. Schuepbach, F. Ruschitzka, H. Moch // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – № 10234. – P. 417–418.
137. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome / F.L. van de Veerdonk, M.G. Netea, M. van Deuren, J.W. van der Meer, Q. de Mast, R.J. Brüggemann, H. van der Hoeven // – 2020. – V. 9. – P. e57555.
138. Biomarkers of coagulation and fibrinolysis in acute myocardial infarction: a joint position paper of the Association for Acute CardioVascular Care and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis / K.A. Krychtiuk, W.S. Speidl, E. Giannitsis, B. Gigante, D.A. Gorog, A.S. Jaffe, J. Mair, M. Möckel, C. Mueller, R.F. Storey, G. Vilahur, J. Wojta, K. Huber, S. Halvorsen, T. Geisler, J. Morais, B. Lindahl, K. Thygesen // *Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2020. – V. 10. – № 3. – P. 343–355.

139. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19 / J.S. Berger, D. Kunichoff, S. Adhikari, T. Ahuja, N. Amoroso, Y. Aphinyanaphongs, M. Cao, R. Goldenberg, A. Hindenburg, J. Horowitz, S. Parnia, C. Petrilli, H. Reynolds, E. Simon, J. Slater, S. Yaghi, E. Yuriditsky, J. Hochman, L.I. Horwitz // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2020. – V. 40. – № 10. – P. 2539–2547.
140. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen., B. Cao // *Lancet.* – 2020. – V. 395. – № 10229. – P. 1054–1062.
141. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Shah, K. Shah, S.B. Patel, F.S. Patel, M. Osman, P. Velagapudi, M.K. Turagam, D. Lakkireddy, J. Garg // *Cardiol. Rev.* – 2020. – V. 28. – № 6. – P. 295–302.
142. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, S. Lagou, E. Kontopantelis, G.S. Stergiou, K. Syrigos // *Vasc. Med.* – 2020. – V. 26. – № 4. – P. 415–425.
143. Kwee, R.M. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis / R.M. Kwee, H.J.A. Adams, T.C. Kwee // *Eur. Radiol.* – 2020. – V. 31. – № 11. – P. 8168–8186.
144. D-Dimer-Driven Anticoagulation Reduces Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Cohort Study With a Propensity-Matched Analysis / A.K. Tassiopoulos, S. Mofakham, J.A. Rubano, N. Labropoulos, M. Bannazadeh, P. Drakos, P. Volteas, N.A. Cleri, L.N. Alkadaa, A.A. Asencio, A. Oganov, W. Hou,

- D.N. Rutigliano, A.J. Singer, J. Vosswinkel, M. Talamini, C.B. Mikell, K. Kaushansky // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2021. – V. 8. – № 631335. – P. 1–10.
145. Evaluation of a patient specific, targeted-intensity pharmacologic thromboprophylaxis protocol in hospitalized patients with COVID-19 / J.E. Farrar, T.C. Trujillo, S.W. Mueller, L. Beltran, C. Nguyen, K. Hassell, T.H. Kiser // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2022. – V. 53. – № 2. – P. 446–453.
146. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / R.D. Lopes, P.G.M. de Barros E Silva, R.H.M. Furtado, A.V.S. Macedo, B. Bronhara, L.P. Damiani, L.M. Barbosa, J. de Aveiro Morata, E. Ramacciotti, P. de Aquino Martins, A.L. de Oliveira, V.S. Nunes, L.E.F. Ritt, A.T. Rocha, L. Tramujas, S.V. Santos, D.R.A. Diaz, L.S. Viana, L.M.G. Melro, M.S. de Alcântara Chaud, E.L. Figueiredo, F.C. Neuenschwander, M.D.A. Dracoulakis, R.G.S.D. Lima, V.C. de Souza Dantas, A.C.S. Fernandes, O.C.E. Gebara, M.E. Hernandez, D.A.R. Queiroz, V.C. Veiga, M.F. Canesin, L.M. de Faria, G.S. Feitosa-Filho, M.B. Gazzana, I.L. Liporace, A. de Oliveira Twardowsky, L.N. Maia, F.R. Machado, A. de Matos Soeiro, G.E. Conceição-Souza, L. Armaganijan, P.O. Guimarães, R.G. Rosa, L.C.P. Azevedo, J.H. Alexander, A. Avezum, A.B. Cavalcanti, O. Berwanger, ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators // *Lancet*. – 2021. – V. 397. – № 10291. – P. 2253–2263.
147. Gurbel, P.A. International COVID-19 thrombosis biomarkers colloquium: COVID-19 diagnostic tests / P.A. Gurbel, U.S. Tantry, R.F Storey // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2021. – V. 52. – № 4. – P. 992–998.
148. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical

- practice and future investigations / A. Flaczyk, R.P. Rosovsky, C.T. Reed, B.K. Bankhead-Kendall, E.A. Bittner, M.G. Chang // *Crit. Care.* – 2020. – V. 24. – № 559. – P. 1–13.
149. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year / J. Leentjens, T.F. van Haaps, P.F. Wessels, R.E.G. Schutgens, S. Middeldorp // *Lancet Haematol.* – 2021– V. 8. – № 7. – P. e524–e533.
150. Suggestions for global coagulation assays for the assessment of COVID-19 associated hypercoagulability / T.W. van de Berg, A.M. Hulshof, M. Nagy, R. van Oerle, J.W. Sels, B. van Bussel, H. Ten Cate, Y. Henskens, H.M.H. Spronk, Dutch Covid-19 and Thrombosis Coalition (DCTC) // *Thromb. Res.* – 2021. – V. 201. – № 2021. – P. 84–89.
151. Covid-19-Associated Coagulopathy: Biomarkers of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome / M. Ranucci, C. Sitzia, E. Baryshnikova, U. Di Dedda, R. Cardani, F. Martelli, M. Corsi Romanelli // *J. Clin. Med.* – 2020. – V. 9. – № 3487. – P. 1–11.
152. Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19 patients / M.E. de la Morena-Barrio, C. Bravo-Pérez, A. Miñano, B. de la Morena-Barrio, M.P. Fernandez-Perez, E. Bernal, J.M. Gómez-Verdu, M.T. Herranz, V. Vicente, J. Corral, M.L. Lozano // *Sci. Rep.* – 2021. – V. 11. – № 7792. – P. 1–11.
153. Investigation of Coagulation Biomarkers to Assess Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infection / P. Billoir, K. Alexandre, T. Dufлот, M. Roger, S. Miranda, O. Gorla, L.M. Joly, M. Demeyere, G. Feugray, V. Brunel, M. Etienne, V. Le Cam Duchez // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – V. 8. – № 670694. – P. 1–9.

154. Effect of low or high doses of low-molecular-weight heparin on thrombin generation and other haemostasis parameters in critically ill patients with COVID-19 / A. Chistolini, F. Ruberto, F. Alessandri, C. Santoro, F. Barone, M. Cristina Puzzolo, G. Ceccarelli, M.L. De Luca, M. Mancone, D. Alvaro, F.M. Pulcinelli, M. Martelli, R. Foà, F. Pugliese, Policlinico Umberto I COVID-19 Group // *Br. J. Haematol.* – 2020. – V. 190. – № 4. – P. e214–e218.
155. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome / H. Fogarty, L. Townsend, H. Morrin, A. Ahmad, C. Comerford, E. Karampini, H. Englert, M. Byrne, C. Bergin, J.M. O'Sullivan, I. Martin-Loeches, P. Nadarajan, C. Bannan, P.W. Mallon, G.F. Curley, R.J.S. Preston, A.M. Rehill, D. McGonagle, C. Ni Cheallaigh, R.I. Baker, T. Renné, S.E. Ward, J.S. O'Donnell, Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators // *J. Thromb. Haemost.* – 2021. – V. 19. – № 10. – P. 2546–2553.
156. Effect of pre-analytical conditions on the thrombodynamics assay / N.M. Dashkevich, T.A. Vuimo, R.A. Ovsepyan, S.S. Surov, N.P. Soshitova, M.A. Panteleev, F.I. Ataulakhanov, C. Negrier // *Thromb. Res.* – 2014. – V. 133. – № 3. – P. 472–476.
157. Thromboelastography: a reliable test? / S. Vig, A. Chitolie, D.H. Bevan, A. Halliday, J. Dormandy // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2001. – V. 12. – № 7. – P. 555–561.
158. Salooja, N. Thrombelastography / N. Salooja, D.J. Perry // – 2001. – V. 12. – № 5. – P. 327–337.
159. Luddington, R.J. Thromboelastography/thromboelastometry / R.J. Luddington // *Clin. Lab. Haem.* – 2005. – V. 27. – № 2. – P. 81–90.

160. Scarlatescu, E. The current status of viscoelastic testing in septic coagulopathy / E. Scarlatescu, N.P. Juffermans, J. Thachil // *Thromb. Res.* –2019. – V. 183. – № 2019. – P. 146–152.
161. Gonzalez, E. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography / E. Gonzalez, E.E Moore., H.B. Moore // *Crit. Care. Clin.* – 2017. – V. 33. – № 1. – P. 119–134.
162. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with liver disease / K.H. Shin, I.S. Kim, H.J. Lee, H.H. Kim, C.L. Chang, Y.M. Hong, K.T. Yoon, M. Cho // *Ann. Lab. Med.* – 2017. – V. 37. – № 3. – P. 204–212.
163. Zaky, A. Thromboelastometry Versus Rotational Thromboelastography in Cardiac Surgery / A. Zaky // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2017. – V. 21. – № 3. – P. 206–211.
164. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women’s SSC of the ISTH / A. Amgalan, T. Allen, M. Othman, H.K. Ahmadzia // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 18. – № 8. – P. 1813–1838.
165. Viscoelastic tests as point-of-care tests in the assessment and management of bleeding and thrombosis in liver disease / N. Janko, A. Majeed, W. Kemp, S.K. Roberts // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2020. – V. 46. – № 6. – P. 704–715.
166. Dynamic Hemostasis and Fibrinolysis Assays in Intensive Care COVID-19 Patients and Association with Thrombosis and Bleeding-A Systematic Review and a Cohort Study / C.L. Hvas, J.B. Larsen, K. Adelborg, S. Christensen, A.M. Hvas // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2022. – V. 48. – № 1. – P. 31–54.
167. Thrombodynamics: A new method to the diagnosis of hemostasis system disorders / A. N. Balandina, E. M. Koltsova, A. M. Shibeko, A. D Kuprash., F. I.

Ataullakhanov // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. – 2019. – V. 17. – №. 4. – P. 114–126.

168. R Core Team, R. A Language and Environment for Statistical Computing. – 2022.
169. Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry / C. García-Cervera, V. Giner-Galvañ, P. Wikman-Jorgensen, J. Laureiro, M. Rubio-Rivas, A. Gurjian Arena, F. Arnalich-Fernandez, J.L. Beato Pérez, J.A. Vargas Núñez, J.J. González Igual, J. Díez-Manglano, M. Méndez Bailón, M.J. García Blanco, S.J. Freire Castro, J. Aranda Lobo, L. Manzano, J.O. Magallanes Gamboa, L. Arribas Pérez, J. González Moraleja, R. Calderón Hernaiz, J. García Alegría, A. González Noya, R. Gómez Huelgas, C. Lumbreras Bermejo, J.M. Antón Santos, SEMI-COVID-19 Network // *J. Gen. Intern. Med.* – 2021. – V. 36. – №. 11. – P. 3478–3486.
170. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis / E. Campello, C. Bulato, L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto, M. Cola, S. Gavasso, C. Simion, C.M. Radu, A. Cattelan, I. Tiberio, R. Vettor, P. Navalesi, P. Simioni // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2021. – V. 59. – №. 7. – P. 1323–1330.
171. Effect of low or high doses of low-molecular-weight heparin on thrombin generation and other haemostasis parameters in critically ill patients with COVID-19 / A. Chistolini, F. Ruberto, F. Alessandri, C. Santoro, F. Barone, M. Cristina Puzzolo, G. Ceccarelli, M.L. De Luca, M. Mancone, D. Alvaro, F.M. Pulcinelli, M. Martelli, R. Foà, F. Pugliese, Policlinico Umberto I COVID-19 Group // *Br. J. Haematol.* – 2020. – V. 190. – №. 4. – P. e214–e218.
172. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics / N.P. Soshitova, S.S. Karamzin, A.N. Balandina, O.A. Fadeeva, A.V.

- Kretchetova, G.M. Galstian, M.A. Panteleev, F.I. Ataulakhanov // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2012. – V. 23. – №. 6. – P. 498–507.
173. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma / M.A. Gracheva, E.S. Urnova, E.I. Sinauridze, I.D. Tarandovskiy, E.B. Orel, A.V. Poletaev, L.P. Mendeleeva, F.I. Ataulakhanov, A.N. Balandina // *Leuk. Lymphoma*. – 2015. – V. 56. – №. 12. – P. 3418–3425.
174. Correction of Anticoagulant Therapy in Patients with Severe COVID-19 Virus Infection Using a Thrombodynamics Coagulation Assay / T.S. Vuimo, S.V. Tsarenko, E.V. Filimonova, E.A. Seregina, S.S. Karamzin // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2022. – V. 28. – P. 1–10.
175. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment / A.N. Balandina, I.I. Serebriyskiy, A.V. Poletaev, D.M. Polokhov, M.A. Gracheva, E.M. Koltsova, D.M. Vardanyan, I.A. Taranenko, A.Y. Krylov, E.S. Urnova, K.V. Lobastov, A.V. Chernyakov, E.M. Shulutko, A.P. Momot, A.M. Shulutko, F.I. Ataulakhanov // *PLoS One*. – 2018. – V. 13. – №. 6. – P. 1–18.
176. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency / E.I. Sinauridze, T.A. Vuimo, I.D. Tarandovskiy, R.A. Ovsepyan, S.S. Surov, N.G. Korotina, I.I. Serebriyskiy, M.M. Lutsenko, A.L. Sokolov, F.I. Ataulakhanov // *Talanta*. – 2018. – V. 180. – №. 2018. – P. 282–291.
177. Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / M.A. Trinh, D.R. Chang, U.S. Govindarajulu, E. Kane, V. Fuster, R. Kohli-Seth, S. Ahmed, M.A. Levin, M.D. Chen // *medRxiv*. – 2020. – P. 2020.05.30.20117929.

178. Godier, A. Major bleeding complications in critically ill patients with COVID-19 pneumonia / A. Godier, D. Clause, S. Meslin, M. Bazine, E. Lang, F. Huche, B. Cholley, S.R. Hamada // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2021. – V. 52. – №. 1. – P. 18–21.
179. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study / T.A. Martin, D.W. Wan, K. Hajifathalian, S. Tewani, S.L. Shah, A. Mehta, A. Kaplan, G. Ghosh, A.J. Choi, T.I. Krisko, B.E. Fortune, C.V. Crawford, R.Z. Sharaiha // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – V. 115. – №. 10. – P. 1609–1616.
180. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019 / T.K. Maatman, F. Jalali, C. Feizpour, A. Douglas 2nd, S.P. McGuire, G. Kinnaman, J.L. Hartwell, B.T. Maatman, R.P. Kreutz, R. Kapoor, O. Rahman, N.J. Zyromski, A.D. Meagher // *Crit. Care. Med.* – 2020. – V. 48. – №. 9. – P. e783–e790.
181. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure / L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto, L. Cerruti, I. Tiberio, E. Campello, P. Navalesi, P. Simioni // *Thromb. Haemost.* – 2020. – V. 120. – №. 6. – P. 998–1000.
182. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia / V. Pavoni, L. Gianesello, M. Pazzi, C. Stera, T. Meconi, F.C. Frigieri // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2020. – V. 50. – №. 2. – P. 281–286.



## БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность своему научному руководителю д.м.н. профессору Румянцеву А.Г. за помощь в подготовке диссертации, обсуждение результатов и подготовке публикаций. Автор благодарит д.б.н., профессора Атауллаханова Ф.И. за помощь в постановке задач и работе над текстом диссертации. Особая благодарность коллеге Шахиджанову С.С. за обсуждение работы и помощь в подготовке результатов, а также помощь в публикациях. Автор благодарит д.б.н. Синауридзе Е.И. за всестороннюю помощь в обсуждении работы. Выражаю особую благодарность моим коллегам Филипповой А.Е., Колевой Л., Протасову Е.С., Прудиннику Д.С., Кушнир Н.С., и Суворовой А.С. за участие и помощь в работе. Автор хотел бы выразить отдельную благодарность всем врачам и медперсоналу ГКБ 52 и ММКЦ «Коммунарка» за всестороннюю помощь и за предоставленную возможность проведения данного исследования.