

doi : 10.52485/19986173_2025_1_58

УДК.:616-005.1-08: 616.151.5: 578.834.1

^{1,2}Локтионов А.В., ¹Сергеева В.А., ³Трубникова Е.В., ³Белоус А.С., ¹Кузовлев А.Е.**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 COVID-19, ПРИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3;²Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница», Россия, г. Курск, ул. Сумская, д.45а, 305007;³ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», 305000, Россия, г. Курск, ул. Радищева, д. 33

Цель: оценить состояние системы гемостаза и эффективность профилактической дозы антикоагулянтов у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, при госпитализации.

Материалы и методы исследования. В исследование включались пациенты с диагнозом острая внебольничная пневмония, которые поступили в ОРИТ ОБУЗ «Курская городская больница № 6», специализированной на период пандемии на оказание помощи взрослому населению с коронавирусной инфекцией в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. В выборку вошли данные от 127 больных. Всем пациентам при поступлении проводилось КТ-исследование для подтверждения диагноза двухсторонней пневмонии и обследование методом ПЦР для подтверждения диагноза COVID-19. Исследование системы гемостаза крови проводилось также всем в течение первых 24 часов после госпитализации. Использовалась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т2" ("Гемакор", г. Москва).

Результаты. Нами выявлены статистически значимые различия между лабораторными показателями у выживших и умерших пациентов: уровень лейкоцитоза, уровень С-реактивного белка, лактата крови. Установлено, что в первой выборке данные показатели были значительно ниже, чем во второй. Проведенный корреляционный анализ показал, что умершие больные имели более выраженное состояние гиперкоагуляции свертывающей системы крови и больший риск развития тромбоспалительного синдрома.

Заключение. Проведена оценка состояния системы гемостаза у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, непосредственно при госпитализации. Полученные результаты дают основание для вывода, что использование профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией может быть малоэффективным и даже опасным из-за связи между нарушениями гемостаза и неблагоприятными исходами. Подбор дозы антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные или нефракционированные гепарины, должен основываться на четких целевых показателях, например, показателях тромбодинамики. Такой подход поможет в значительной степени оптимизировать эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 COVID-19, гемостаз, тромбодинамический тест, тромбоспалительный синдром

^{1,2}Loktionov A.V., ¹Sergeeva V.A., ³Trubnikova E.V., ³Belous A.S., ¹Kuzovlev A.E.

THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS SUFFERING FROM A SEVERE COURSE OF THE CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 COVID-19, DURING HOSPITALIZATION (RESULTS OF A RANDOMIZED CLINICAL STUDY)

¹*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Karl Marx St., Russia, Kursk, 305041*

²*Regional Budgetary Healthcare Institution «Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital», 45a Sumskaya St., Kursk, Russia, 305007*

³*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State University», 33 Radishcheva St., Kursk, Russia, 305000*

Objective: to assess the state of the hemostasis system and the effectiveness of a prophylactic dose of anticoagulants in patients suffering from severe COVID-19 coronavirus infection during hospitalization.

Materials and methods. The study included patients diagnosed with acute community-acquired pneumonia who were admitted to the intensive care unit of the Kursk City Hospital No. 6, specialized during the pandemic in providing assistance to the adult population with coronavirus infection in the period from December 2020 to December 2021. The sample included data from 127 patients. All patients underwent CT scanning upon admission to confirm the diagnosis of bilateral pneumonia and PCR testing to confirm the diagnosis of COVID-19. A study of the blood hemostasis system was also performed for everyone within the first 24 hours after hospitalization. The diagnostic laboratory system "T2 Thrombodynamics Registrar" ("Gemacor", Moscow) was used.

Results. We found statistically significant differences between laboratory parameters in surviving and deceased patients: leukocytosis level, C-reactive protein level, blood lactate. It was found that in the first sample, these parameters were significantly lower than in the second. The conducted correlation analysis showed that deceased patients had a more pronounced state of hypercoagulation of the blood coagulation system and a higher risk of developing thromboinflammatory syndrome.

Conclusion. The state of the hemostasis system was assessed in patients suffering from severe coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2, immediately upon hospitalization. The results suggest that the use of prophylactic anticoagulant therapy in patients with a new coronavirus infection may be ineffective and even dangerous due to the relationship between hemostasis disorders and adverse outcomes. Dosing of anticoagulants such as low molecular weight or unfractionated heparins should be based on clear targets, such as thrombodynamic parameters. This approach will significantly optimize the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with COVID-19.

Keywords: coronavirus infection SARS-CoV-2 COVID-19, hemostasis, thrombodynamic test, thromboinflammatory syndrome

Пандемия острой коронавирусной инфекции COVID-19 поставила перед врачами и исследователями вопрос о проведении адекватной профилактики и терапии гемокоагуляционных нарушений, которым в патогенезе данного заболевания принадлежит ведущая роль [1, 2]. Известно, что у каждого второго пациента, госпитализированного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и получавшего фармакологическую профилактику, тем не менее развивались серьёзные тромбоэмболические осложнения (ТЭО), среди которых 87% приходилось на долю тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Причиной этому может быть тромбовоспалительный синдром (ТВС), имеющий сложный и не до конца изученный механизм развития, что диктует необходимость разработки эффективных методов его терапии [4]. Терапия, в свою очередь, имеет первостепенное значение, так как летальность у пациентов с SARS-CoV, нуждающихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, остается высокой и составляет, по разным данным, от 45 до 55% [5].

Ведущим звеном в патогенезе развития ТВС является продукция провоспалительных цитокинов. Один из конкретных эффектов ИЛ-6 [6] – активация свертывания крови, которая проявляется

усиленным синтезом фибриногена [7], ускоренной продукцией тромбоцитов [8] и индукцией экспрессии тканевого фактора (ТФ) [9] в эндотелиоцитах и макрофагах. Подобный эффект также наблюдается при связывании вируса SARS-CoV с рецептором ACE2 в эндотелиоцитах [10]. Это приводит к массивному высвобождению активатора пламиногена u-PA альвеолярными макрофагами, что сопровождается активацией локального фибринолиза в альвеолах с повышением уровня D-димера и фибриногена и подавлением системы протеина С. К прокоагулянтным факторам, показавшим свою роль в развитии ТВС при COVID-19, также относятся патоген-ассоциированные и ассоциированные с хозяином молекулярные паттерны PAMPs, DAMPs и система комплемента [13].

В результате ТВС развивающаяся коагулопатия имеет уникальные черты, которые отличают ее от гемокоагуляционных нарушений, возникающих при ряде других заболеваний [11]. Так, в отличие от сепсис-индуцированного ДВС-синдрома, при котором наблюдается коагулопатия потребления с увеличением протромбинового времени, снижением тромбоцитов, D-димера и антитромбина-III [12], для ТВС на фоне COVID-19 характерно повышение тромбоцитов и фибриногена при исходно нормальном протромбиновом времени, с чем связывают большую, в сравнении с сепсисом, частоту встречаемости ТЭО. При COVID-19 может наблюдаться гиперферритинемия [13], характерная для синдрома гемофагоцитоза/гемофаголитического лимфогистиоцитоза [14], для лечения которого показаны кортикостероиды и химиотерапия, эффективность которой в лечении COVID-19 пока не доказана. Коагулопатия при COVID-19 несет с собой клинико-лабораторные симптомы, которые идентичны с антифосфолипидным синдромом. Антифосфолипидный синдром характеризуется развитием артериальных и венозных тромбозов в присутствии антифосфолипидных антител, включая волчаночный антикоагулянт [17]. Он был обнаружен в крови 90% пациентов с COVID-19, что диктует необходимость дальнейшего изучения возможности применения терапевтических стратегий катастрофического антифосфолипидного синдрома (антитромбоцитарная терапия [16], внутривенный иммуноглобулин, плазмообмен) в лечении ТВС при COVID-19. Так же, как при тромбоцитопенической микроангиопатии, в патогенезе которой ведущая роль принадлежит подавлению антителами энзима ADAMANTS-13, в норме расщепляющего мультимеры фактора Виллибрандта (vWF), у пациентов с COVID-19 может наблюдаться поражение почек, тромбоцитопения [17], хотя у них реже наблюдаются артериальные тромбозы и микроангиопатическая гемолитическая анемия [18]. Данные о вовлечении системы комплемента в патогенез ТВС при COVID-19 заставляют задуматься о возможности применения у ряда пациентов таких терапевтических стратегий типичного гемолитико-уремического синдрома, как плазмаферез и антикомплементарная терапия [19].

Учитывая вышеизложенные факторы, указывающие на необходимость поиска конкретных паттернов ТВС у каждого пациента и выработку индивидуальной цель-ориентированной терапии, нами была поставлена задача изучить состояние свертывающей системы пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 в зависимости от исхода заболевания, используя тест тромбодинамики (ТТ), глобальный тест ранней диагностики нарушений свертывания крови, позволяющий оценить пространственную динамику роста фибринового сгустка и являющийся на сегодняшний день единственным диагностическим тестом, в котором применяются новые представления о пространственных аспектах свертывания с использованием физиологического активирующего стимула [20].

Цель исследования: оценить состояние системы гемостаза и эффективность профилактической дозы антикоагулянтов у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, при госпитализации.

Материалы и методы. Дизайн работы охватывает исследование 127 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 COVID-19, представлен на рисунке 1. В исследование включались пациенты с диагнозом острая внебольничная пневмония, которые поступили в ОРИТ ОБУЗ «Курской городской больницы № 6», специализированной на период пандемии на оказание помощи взрослому населению с новой коронавирусной инфекцией в период с декабря 2020 г. по декабрь 2021 г. Всем пациентам при поступлении проводилось КТ-исследование для подтверждения диагноза двухсторонней пневмонии и обследование методом ПЦР для подтверждения диагноза

COVID-19.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- первичная госпитализация в АРО;
- поражение легочной ткани любой степени по данным рентгенографии и КТ;
- потребность в назначении НМГ;

Критерии исключения:

- злокачественные заболевания в активной фазе;
- есть противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии;
- невозможность оценить, получал ли пациент ранее антикоагулянты;
- отказ пациента от включения в исследование.
- отказ пациента от продолжения лечения.



Рисунок 1. Схема диагностики и лечения пациентов в ОРИТ ОБУЗ «Курская городской больницы № 6» с подтвержденным диагнозом COVID-19, вызванной SARS-CoV

Критериями соответствия приняты данные, подтвержденные при клиническом обследовании и на основе рентгенологических, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований (рис. 1). Подбор участников в группы осуществлялся на основании предварительного анализа сведений, полученных как при клиническом обследовании, так и на основе данных рентгенологических, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований.

В ходе исследования, 127 обследованных пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, были ретроспективно разделены на группу выживших (68 человек) и умерших (59 человек).

В работу вошли данные, полученные при следующих исследованиях:

1) общеклиническом, лабораторном (ОАК, биохимический анализ крови: СРБ, АлТ, АсТ, ЛДГ) и инструментальном (R-графия ОГК, КТ ОГК, ЭХОГ) обследовании больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2;

2) оценка гемостезиологических параметров:

а) тест тромбодинамики – метод основан на регистрации фибринового сгустка, образующегося при активации свертывания локально на поверхности с иммобилизованным тканевым фактором. Учитывались основные показатели теста тромбодинамики: стационарная скорость роста сгустка и наличие/отсутствие спонтанных сгустков;

б) коагулограмма (Д-димер, ПТИ, АЧТВ).

В течение первых 24 часов после поступления пациентов в ОРИТ каждому проводилось взятие крови для исследования системы гемостаза. Для этого использовалась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т2" от компании "Гемакор", г. Москва. Особенность этой системы заключается в возможности регистрации в реальном времени роста фибринового сгустка в ответ на искусственно воссозданное повреждение сосудистого эндотелия. Активация свертывания происходит с помощью тканевого фактора на локализованной плоскости. Это позволяет воссоздать два пространственно разделенных процесса, которые происходят в организме. При повреждении эндотелия активируется свертывающая система, что приводит к образованию сгустка. Этот процесс фиксируется с помощью цифровой камеры, которая записывает рост сгустка под рассеянным светом. Записанные кадры предоставляют подробную информацию о динамике свертывания во времени и пространстве. На основании этих данных вычисляются различные численные параметры, характеризующие пространственно-временную динамику роста фибринового сгустка, включая следующие параметры:

- средняя скорость роста сгустка (V), измеряемая в течение 15–25 минут после начала роста;
- начальная скорость роста сгустка (V_i), измеряемая в течение 2–6 минут после начала роста;
- стационарная скорость роста сгустка (V_{st}), измеряемая в течение 15–25 минут после начала роста;
- размер фибринового сгустка через 30 минут после контакта с активатором (CS);
- плотность сгустка (D), которая отражает интенсивность рассеивания света фибриновым сгустком и пропорциональна плотности фибриновой сети;
- лаг-тайм ($Plag$), время задержки перед началом образования сгустка после контакта плазмы с активатором;
- время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующей с активатором (T_{sp}).

Пол, возрастные группы, наличие общих соматических заболеваний, а также поставленный диагноз COVID-19, вызванный SARS-CoV, были выбраны в качестве основных категориальных предикторных переменных, принимающих одно из заданных значений, используемых при определении откликов одной или более зависимых переменных (тип проводимой терапии, показатели рентгенологического исследования, показатели общеклинического и лабораторного исследования, гемостезиологические параметры и коагулограмма).

Характеристика пациентов.

Подбор выборки пациентов осуществлялся согласно критериям включения и исключения с выкопировкой данных из медицинских карт. Средний возраст пациентов с COVID-19 составил 54 ± 14 лет и не имел существенных различий в сравниваемых группах. В группе выживших мужчины и женщины разделились поровну (52% и 48%, соответственно), в то время как в группе умерших большую часть (63%) составили женщины.

Пациенты, поступившие из приемного отделения (48%) и переведенные из инфекционных отделений стационара (52%), разделились примерно поровну. В группе выживших исследование ТТ проведено в среднем на 9 ± 6 день с момента дебюта заболевания, в группе умерших – на 10 ± 7 день ($p > 0,05$). В группе выживших, которые поступили в ОРИТ из приемного отделения, было 2 пациента, переведенных из других ЛПУ, в группе умерших таких пациентов было 5 человек. При исключении данных пациентов средний срок заболевания на момент проведения первого исследования у пациентов, поступивших в ОРИТ из приемного отделения, составил $5,5 \pm 1$ день в группе выживших и 6 ± 2 дня в группе умерших ($p > 0,05$). Выделение из числа обследованных пациентов, поступивших в ОРИТ из дома, имело особый интерес, так как только у этих пациентов не проводилось предшествовавшей забору проведению ТТ антикоагулянтной терапии гепарином. Из инфекционных отделений стационара выжившие пациенты поступали на 9 ± 5 день, умершие – на 10 ± 4 день, при этом все они получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксипарином в профилактической дозе. Эти пациенты не были исключены нами из исследования, так как нас интересовала, в том числе, адекватность проведения унифицированной профилактической

терапии гепаринами в плане предопределения летального исхода у пациентов, госпитализируемых в ОРИТ.

Пациенты получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином (НМГ) эноксипарином в профилактической дозе. Респираторная терапия в первый день поступления в ОРИТ проводилась в виде инсуффляции увлажненного кислорода у 85,2% выживших пациентов и у 44% умерших пациентов. В группе умерших пациентов в 47,5% случаев имелась необходимость стартовать с неинвазивной вентиляции лёгких в режиме СРАР, что позволяет характеризовать данных пациентов как пациентов с более тяжелой степенью повреждения легких. Следует отметить, что по причине неисправности газового анализатора крови выполнить КЩС и провести расчет P/F удалось не у всех пациентов (65%), поэтому сравнение данного показателя не проводилось. Антицитокиновая терапия проведена у 32 (47%) выживших и 35 (59,3%) умерших пациентов. В группе выживших продолжительность пребывания в ОРИТ составила $12,09 \pm 6,46$ дней, в то время как летальный исход в группе умерших наступил на $10,78 \pm 5,13$ день с момента госпитализации в ОРИТ. Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,26$).

Таблица 1

Данные анамнеза обследованных пациентов и респираторной поддержки при сегрегации по исходу заболевания

| | 1 группа, n = 68 | | 2 группа, n = 59 | | χ^2 , p |
|--|------------------|--------|------------------|--------|-----------------|
| | Абс. | Отн. | Абс. | Отн. | |
| Анамнестические данные: койко-день | 12,09 ± 6,46 | | 10,78 ± 5,13 | | 0,26 |
| Антицитокиновая терапия: проводилась | 32 | 47% | 35 | 59,30% | 1,45, |
| не проводилась | 36 | 53% | 24 | 40,70% | 0,23 |
| респираторная поддержка: кислородная маска | 58 | 85,20% | 26 | 44% | 21,0, 0,001* |
| неинвазивная вентиляция легких | 9 | 13,20% | 28 | 47,50% | |
| инвазивная вентиляция легких | 1 | 1,60% | 5 | 8,50% | |

* χ^2 – значение хи квадрат с поправкой Йетса на непрерывность

Формирование групп проводили сплошным методом. Анализ и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программы «Biostat Graph Pad Prism version 6.0» (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США). Оценку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для описания данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения групп по количественным признакам использовались непараметрические U критерий Манна — Уитни (при сравнении исследуемой и контрольной группы), для сравнения качественных признаков проводили расчет значения хи квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Различия определяли значимыми при $p < 0,05$; незначимыми — при $p > 0,15$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,15$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции. Корреляции между признаками рассчитывали с помощью использования коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Частота встречаемости коморбидной патологии была высокой и составила более 80% в совокупности в обеих группах, при этом частота встречаемости гипертонической болезни, сахарного диабета и ожирения составила 50%, 17%, 50% и 89%, 29%, 60% ($p < 0,008$, $p = 0,36$, $p = 0,45$) соответственно для группы выживших и умерших, что подчеркивает значимость коморбидной патологии, и прежде всего гипертонической болезни, в предопределении летального исхода заболевания при SARS CoV COVID-19.

Из числа обследованных пациентов 26 человек (39%) были переведены в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) из инфекционных отделений, где принимали антикоагулянтную терапию новыми прямыми антикоагулянтами (НМГ). Только у 2 пациентов из этой группы применялась

терапевтическая доза антикоагулянта (эноксипарин по 1 мг/кг дважды в сутки), а остальные пациенты получали НМГ в профилактической дозе.

Среди 16 пациентов, которые принимали только профилактическую дозу НМГ в инфекционном отделении, у 13 (81%), по результатам теста тромбинового времени (ТД), была выявлена необходимость усилить антикоагуляцию. Им назначалась НФГ в режиме постоянного внутривенного введения, начальная доза составляла 18 ЕД/кг/час, с последующей коррекцией через 24 часа на основе показателей ТД.

Среди пациентов с острым респираторным инфекционным заболеванием (ОРИТ), которым на момент взятия крови назначалась терапевтическая доза новых прямых антикоагулянтов (НМГ) (41 человек), 15 пациентов (36%) были переведены на внутривенное введение непрямых факторов Хауга (НФГ) из-за продолжающегося гиперкоагуляционного состояния и/или спонтанного тромбообразования.

Пациентам было внутривенно введено НФГ, и через 24 часа были проанализированы результаты теста тромбинового времени (ТД). На основе результатов ТД было принято решение об изменении дозы НФГ. У 7 пациентов доза была увеличена, у 4 пациентов – снижена, а у 7 пациентов была назначена антитромбоцитарная терапия.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к лечению и регулярной коррекции дозы НФГ в зависимости от реакции каждого конкретного пациента. Помимо ТД, также проводился контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у всех пациентов, получающих НФГ. Однако наблюдалось, что динамика показателей АЧТВ у одного и того же пациента различалась и не соответствовала значениям ТД. Это подтверждает слабую диагностическую значимость АЧТВ при новой коронавирусной инфекции.

Таблица 2

Целевые и обнаруженные у пациентов показатели ТТ и частота встречаемости отклонений при поступлении в зависимости от исхода заболевания

| Показатель | Норма | Выжившие | Умершие | p |
|--|-----------------------------|---------------|---------------|------|
| Скорость роста сгустка, V (мкм/мин) | 20–29 | 21,27 ± 18,12 | 21,74 ± 20,85 | 0,89 |
| V < 7 мкм/мин | - | 8 (26,2%) | 3 (9,6%) | |
| V 7–11 мкм/мин | - | 6 (23%) | 2 (5,5%) | |
| V 13–19 мкм/мин | - | 2 (7,7%) | 5 (13,5%) | |
| V > 29 мкм/мин | - | 7 (33,3%) | 15 (48,3%) | |
| Начальная скорость роста сгустка, Vi (мкм/мин) | 38–56 | 41,88 ± 21,63 | 41,22 ± 22,03 | 0,87 |
| Стационарная скорость роста сгустка, Vst (мкм/мин) | 20–29 | 17,8 ± 17,1 | 20,1 ± 16,0 | 0,22 |
| Лег-тайм Плаг, время задержки начала образования сгустка, мин | 0,6–1,5 | 0,9 ± 0,2 | 1,0 ± 0,2 | 0,9 |
| Размер сгустка, CS (мкм) | 800–1200 | 697,74 ± 469 | 611,52 ± 469 | 0,3 |
| n (%) пациентов с CS < 800 мкм | - | 18 (72 %) | 13 (40%) | |
| n (%) пациентов с CS > 1200 мкм | - | 4 (16 %) | 7 (22%) | |
| Время появления спонтанных сгустков, Tsp (мин) < 30 мин, n (%) пациентов | 30 (в норме отсутствуют) | 4 (14,7%) | 11 (33%) | 0,57 |
| Оптическая плотность, D (y.e.) | 15 000–32 000 | 26811 ± 9614 | 27590 ± 9755 | 0,67 |
| < 15 000 y.e. | - | 0% | 0% | |
| > 32 000 y.e. | - | 6 (22%) | 12 (35,5%) | |

В таблице 2 представлены средние значения показателей тромбинового времени (ТТ), которые позволяют оценить направленность изменений в системе гемостаза – в сторону гипокоагуляции или гиперкоагуляции, а также приведена частота отклонений от нормальных значений у выживших и умерших пациентов. Статистически значимых различий по всем анализируемым параметрам ТТ не получено, однако по многим параметрам наблюдалась тенденция к их наличию ($p < 0,1$).

Параметр ТТ V, отражающий скорость роста сгустка, является важным показателем фазы распространения свертывания. Он является чувствительным к различным факторам и состояниям внутреннего пути свертывания. ТТ V зависит от концентрации факторов свертывания, таких как факторы VII, IX, XI и X, а также тромбина. Эти факторы играют важную роль в инициации и прогрессии процесса свертывания крови. Кроме того, концентрация микровезикул также может влиять на значение ТТ V. Микровезикулы являются важными носителями прокоагулянтных факторов и могут способствовать активации свертывания и образованию сгустков. Среди всех стандартно используемых лабораторных показателей обладает самой высокой чувствительностью к лечебным дозам НФГ и может быть рекомендован в качестве эффективного инструмента контроля антикоагулянтной терапии НФГ. В группах выживших и умерших среднее значение V практически не отличалось и составило $21,27 \pm 18,12$ мкм/мин и $21,74 \pm 20,85$ мкм/мин соответственно. Целевой диапазон скорости роста сгустка V для профилактических доз НФГ составляет 13–19 мкм/м, а для лечебных – 7–11 мкм/мин. Как следует из таб. 1, среди выживших пациентов на момент поступления в ОРИТ 49,2% находились в диапазоне гипокоагуляции или терапевтической дозы антикоагулянтной терапии, в то время как среди умерших пациентов такой диапазон наблюдался в 3 раза реже – у 15,1%. Гипокоагуляция, оцениваемая по скорости роста сгустка ($V < 7$ мкм/мин), также чаще наблюдалась у выживших пациентов (26,2%) в отличие от умерших (9,6%). Третья часть выживших пациентов (33,3%) и почти половина умерших (48,3%) на момент поступления в ОРИТ находились в диапазоне гиперкоагуляции. Следует отметить, что 26 пациентов из числа включенных в исследование были переведены в ОРИТ из инфекционного отделения стационара, где им проводилась антикоагулянтная терапия в профилактическом режиме. Однако рекомендуемый диапазон V (13–19 мкм/мин.) не наблюдался ни у кого, лечебный диапазон (7–11 мкм/мин.) был достигнут у 16%, а у 32% пациентов наблюдалась гиперкоагуляция ($V > 29$ мкм/мин). Это свидетельствует о неадекватном режиме антикоагулянтной терапии, что могло быть одним из факторов, обусловившим утяжеление состояния пациентов, потребовавшего перевода в ОРИТ.

Параметр ТТ начальной скорости роста сгустка, V_i у всех пациентов при поступлении составил $41,57 \pm 21,73$ мкм/мин., также в группе выживших и умерших он значительно не отличался и составил $41,88 \pm 21,63$ мкм/мин. и $41,22 \pm 22,03$ мкм/мин.

Параметр ТТ CS (размера сгустка) характеризует работу плазменного звена системы свертывания. Его увеличение более 1200 мкм, свидетельствующее о гиперкоагуляционных изменениях, наблюдалось у 16% выживших и 22% умерших, а в совокупной группе обследованных – у 27% пациентов, переведенных из инфекционного отделения. Среднее значение CS в группах, выживших и умерших значительно не отличалось и составило соответственно $697,74 \pm 47$ мкм и $611,52 \pm 47$ мкм. Уменьшение размера сгустка ($CS < 800$ мкм) чаще наблюдалось у выживших пациентов (72%) по сравнению с умершими (40%).

Уменьшение оптической плотности сгустка менее 15 000 у.е. может указывать на гипокоагуляционные расстройства различной природы, гипофибриногемиию, а также отражает эффект антикоагулянтной терапии. У обследованных нами пациентов таких не было ни в одной группе.

Появление спонтанных сгустков (T_{sp}) ранее, чем через 30 минут, может свидетельствовать о собственном прокоагулянтном потенциале плазмы, а также о наличии активированных факторов свертывания, тканевого фактора и повышенной концентрации микровезикул. Среднее значение данного показателя в группе выживших было несколько ниже и составило $2,51 \pm 6,38$, а в группе умерших данный показатель составил $3,17 \pm 6,73$. Данное состояние наблюдалось у 33% умерших пациентов и только у 14,8% выживших, что дает возможность размышлять о необходимости выполнения у некоторых пациентов целенаправленной антитромбоцитарной терапии.

Внутрипарная зависимость показателей ТТ у выживших больных при первом исследовании

| Показатель | Tlag, min | Vi, mkm/min | Vs, mkm/min | V, mkm/min | D, y.e. | Tsp, min | CS, mkm |
|-------------|-----------|-------------|-------------|------------|---------|----------|---------|
| Tlag, min | 1 | | | | | | |
| Vi, mkm/min | | 1 | | | | | |
| Vs, mkm/min | 0,242 | 0,544 | 1 | | | | |
| V, mkm/min | | 0,938 | 0,555 | 1 | | | |
| D, y.e. | 0,465 | 0,289 | 0,339 | 0,326 | 1 | | |
| Tsp, min | | 0,469 | | 0,538 | | 1 | |
| CS, mkm | | 0,529 | 0,987 | 0,483 | 0,269 | | 1 |

В таблице 3 представлены статистически значимые результаты корреляционного анализа ($>0,05$) показателей ТТ у выживших больных: наблюдения указывают на значимую корреляцию между различными показателями скорости роста сгустка (V), такими как средняя скорость роста (V), начальная скорость роста (Vi) и стационарная скорость роста (Vst). Значение корреляции между V и Vi составило 0,938, а между V и Vst – 0,555. Эти результаты отличаются у умерших больных, где показатели корреляции с Vi составляют 0,927, а с Vst – 0,355 (согласно таблице 4).

Таблица 4

Внутрипарная зависимость показателей ТТ у умерших больных при первом исследовании

| Показатель | Tlag, min | Vi, mkm/min | Vs, mkm/min | V, mkm/min | D, y.e. | Tsp, min | CS, mkm |
|-------------|-----------|-------------|-------------|------------|---------|----------|---------|
| Tlag, min | 1 | | | | | | |
| Vi, mkm/min | | 1 | | | | | |
| Vs, mkm/min | | 0,4 | 1 | | | | |
| V, mkm/min | | 0,927 | 0,355 | 1 | | | |
| D, y.e. | | | | | 1 | | |
| Tsp, min | | 0,36 | -0,461 | 0,431 | | 1 | |
| CS, mkm | | 0,37 | 0,986 | 0,283 | | -0,483 | 1 |

Кроме того, показатель плотности сгустка (D) (оптический показатель, отражающий интенсивность рассеивания света фибриновым сгустком и пропорциональный плотности фибриновой сети) статистически значимо коррелирует со всеми показателями времени свертывания крови (ТТ) у выживших пациентов, в отличие от группы умерших пациентов, где данный показатель статистически значимо не отличался. На основании чего можно сделать вывод, что умершие больные имели более выраженное состояние гиперкоагуляции свертывающей системы крови и больший, следовательно, риск развития тромбовоспалительного синдрома.

Таблица 5

Лабораторные показатели обследованных пациентов при сегрегации по исходу заболевания

| Показатель | 1 группа, n = 68 | 2 группа, n = 59 | χ^2 *, p |
|----------------------------------|------------------|------------------|----------------------------------|
| Лейкоциты ($\times 10^9$ в 1 л) | 10,7 \pm 5,6 | 12,6 \pm 6,6 | p \leq 0,05* |
| С-реактивный белок (мг/л) | 119,1 \pm 78,3 | 172,4 \pm 73,7 | p \leq 0,03* |
| Лактат | 3,2 \pm 1,2 | 5,3 \pm 3,5 | p \leq 0,05* |
| АЧТВ | 47 \pm 27 | 38 \pm 22 | p \leq 0,186 |

При лабораторном исследовании (таблица 5) у умерших пациентов по сравнению с выжившими выявлен более высокий уровень лейкоцитоза ($\times 10^9$ в 1 л) – 12,6 \pm 6,6 и 10,7 \pm 5,6 (p = 0,05*), С-реактивного белка (мг/л) – 172,4 \pm 73,7 и 119,1 \pm 78,3 (p = 0,03*), лактата крови (ммоль/л) – 5,3 \pm 3,5 и 3,2 \pm 1,2 (p = 0,05*) соответственно для группы умерших и выживших. Все различия между

данными показателями были статистически значимы. Показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) был ниже в группе умерших (38 ± 22 сек) по сравнению с выжившими (47 ± 27 сек) пациентами, хотя различие не достигло статистической значимости ($p = 0,186$).

Обсуждение.

Исследование посвящено изучению гемостатических расстройств у больных с COVID-19 в зависимости от течения и исхода заболевания, а также от лабораторных показателей воспаления и нарушений метаболизма. Важно, что пациенты обследованы до назначения антикоагулянтной и противовоспалительной терапии. Несмотря на это, результаты подтверждают, что COVID-19 сопровождается коагулопатией, выраженность которой коррелирует с признаками системного воспаления и органной дисфункции. Для выявления гемостатических нарушений наряду с традиционными показателями использовали тест тромбодинамики [21], чувствительный как к гипер-, так и к гипокоагуляции [22], включая антикоагулянтную терапию [23, 24].

Основываясь на параметрах тромбодинамики V и достигнутой терапевтической гипокоагуляции на момент перевода в отделение реанимации, можно предположить, что это является определяющим фактором для более благоприятного прогноза выживания. Это связано с тем, что контролируемая гипокоагуляция может помочь предотвратить чрезмерное свертывание крови, что, в свою очередь, может быть особенно важно в некоторых состояниях, например, после хирургического вмешательства. А параметр тромбодинамики D (оптическая плотность сгустка) характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру. Этот параметр может также быть полезным для оценки эффективности лечения и состояния свертывающей системы. Среднее значение данного показателя в нашем исследовании в группе выживших и умерших составило $26\ 811 \pm 9\ 614$ у.е. и $27\ 590 \pm 9\ 755$ у.е. Повышение его более 1500 у.е., характеризующее гиперкоагуляционное состояние свертывающей системы крови, чаще наблюдалось у умерших (35,2%) по сравнению с выжившими (22%), а среди всех (выживших и умерших), переведенных из инфекционного отделения, значительно чаще – в 41,6%, что также может свидетельствовать о недостигнутом эффекте назначенной профилактической антикоагулянтной терапии.

У некоторых больных наблюдалась парадоксальная гипокоагуляция, которая в отличие от лабораторных признаков гиперкоагуляции имела хронометрический характер. При этом замедление свертывания отчетливо связано с высоким уровнем в крови СРБ. Поскольку СРБ обладает антикоагулянтной активностью, связывая прокоагулянтные фосфолипиды [25, 26], он может замедлять свертывание *in vitro*. Так же действуют антифосфолипидные антитела (АФА), образующиеся при COVID-19 [27], которые вызывают гипокоагуляцию [28], хотя *in vivo* провоцируют тромбоз, активируя эндотелиоциты и моноциты [29]. Возможно, при выраженном воспалении замедление свертывания отражает высокий уровень СРБ и/или АФА [27], которые маскируют истинную гиперкоагуляцию. Это означает, что хронометрическая гипокоагуляция при COVID-19 не должна препятствовать применению антикоагулянтов.

Результаты проведенного исследования по оценке состояния системы гемостаза у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 COVID-19, показали необходимость индивидуального подбора дозы антикоагулянтов, основанного на гемостезиологических параметрах и показателях и коагулограммы.

Заключение. Нами проведена оценка состояния системы гемостаза у больных, страдающих тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, непосредственно при госпитализации. Полученные результаты дают основание для вывода, что использование профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией может быть малоэффективным и даже опасным из-за связи между нарушениями гемостаза и неблагоприятными исходами. Подбор дозы антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные или нефракционированные гепарины, должен основываться на четких целевых показателях, например,

показателях тромбодинамики. Такой подход поможет в значительной степени оптимизировать эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Локтионов А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи – 40%.

Сергеева В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи – 20%.

Трубникова Е.В. – научное редактирование, техническое редактирование – 15%.

Белоус А.С. – научное редактирование, техническое редактирование – 15%.

Кузовлев А.Е. – научное редактирование, техническое редактирование – 10%.

Сведения о соответствии статьи научной специальности.

Статья соответствует научной специальности 3.1.12 – Анестезиология и реаниматология.

Список литературы:

- Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. – Text (visual): unmediated. *Vascular Medicine*. 2020. 25. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
- Бреусов А.В., Рындина В.В., Пашина И.В., Ляликов А.В. Результаты проведения углубленной диспансеризации населения курской области за 2022 год. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023. 69 (3). 27. doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-3-6.
- Анаев Э.Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская. *Практическая пульмонология*. – 2020. 1. 3–13.
- Xiaobo Y., Yuan Y., Jiqian X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. 8 (5). 475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *NatMicrobiol*. 2020. 5. 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
- Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед–АО, 1999; 224.
- Middleton E., He X.Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020; 136 (10): 1169–79. doi: 10.1182/blood.2020007008.
- Maquet J., Lafaurie M., Sommet A., et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol*. 2020. 190 (5). 276–279. doi: 10.1111/bjh.16950.
- Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018. 98(3). 1627-1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017.
- Mastellos C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next- generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019. 18. 707-29. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6.
- Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019. 10. 119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
- Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. 2019. 10. 55. doi:10.3389/fimmu.2019.00055.
- Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. 2019. *J Clin Invest*. 2020. 130 (5). 2620–2629. doi:10.1172/JCI137244.
- Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker

- abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. 58 (7). 1021–1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
15. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2020. 18. 2064–2065. doi: 10.1111/jth.14867.
 16. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед–АО, 2019. 224 с.
 17. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A. et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BrJHaematol*. 2020. 190 (5). e276–e279. doi:10.1111/bjh.16950.
 18. Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*. 2020. 2 (5). doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
 19. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature reviews. Immunology*. 2020. 20 (6) 343–344. doi.:10.1038/s41577-020-0320-7.
 20. Рымарова Л.В., Родина Е.И. Влияние постковидных осложнений на нервную систему. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2021. Т. 4. С. 155–160.
 21. Tuktamyshov R., Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology*. 2015. 20 (10). 584–586. doi:10.1179/1607845415Y.0000000022.
 22. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A. et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One*. 2019. 14 (5). 1–19. doi:10.1371/journal.pone.0216724.
 23. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018. 180. 282–291. doi:10.1016/j.talanta.2017.12.055.
 24. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletayev A.V. et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018. 13 (6). 1–18. doi:10.1371/journal.pone.0199900.
 25. Devreese K.M.J., Verfaillie C.J., De Bisschop F., et al. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med*. 2015. 53 (5) e141-5. doi:10.1515/cclm-2014-0906.
 26. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2020. 11. 584241. doi:10.3389/fimmu.2020.584241.
 27. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. 382 (17). e38. doi:10.1056/NEJMc2007575.
 28. Dalal K.S., Bridgeman M.B. Cardiovascular drugs. *Nursing (Lond)*. 2017. 47 (11) 63. doi:10.1097/01.nurse.0000524762.35753.23.
 29. Близиюков О.П., Козмин Л.Д., Мартынов А.И., и др. С-реактивный белок удлиняет время свертывания крови. *Научно-практическая ревматология*. 2003;16-20 [Bliznyukov O.P., Kozmin L.D., Martynov A.I. et al. C-reactive protein lengthens blood clotting time. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003. 16–20 (in Russian)].

References:

1. Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. – Text (visual): unmediated. *Vascular Medicine*. 2020. 25. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640
2. Breusov AV, Ryndina VV, Pashina IV, et al. Results of the in-depth medical examination of the population of the Kursk region for 2022. *Social aspects of population health*. 2023. Vol. 69. No. 3.
3. Anaev, E. Kh. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy / E. Kh. Anaev, N. P. Knyazheskaya. *Practical pulmonology*. – 2020; 1. 3 – 13.
4. Xiaobo Y., Yuan Y., Jiqian X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020. 8(5). 475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *NatMicrobiol.* 2020. 5. 536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
6. Barkagan Z.S., Momot A.P. Basics of diagnostics of hemostasis disorders. - M.: Nyudiamed-AO, 1999; 224.
7. Middleton E., He X.Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020;136(10):1169–79. doi: 10.1182/blood.2020007008.
8. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A., et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol.* 2020. 190(5). 276–279. doi: 10.1111/bjh.16950
9. Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018. 98(3). 1627-1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017
10. Mastellos C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next- generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019. 18. 707-29. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6.
11. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019. 10. 119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
12. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. 2019. 10. 55. doi:10.3389/fimmu.2019.00055.
13. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. 2019. *J Clin Invest.* 2020. 130(5). 2620–2629. doi:10.1172/JCI137244
14. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2020. 58(7). 1021–1028. doi:10.1515/cclm-2020- 0369.
15. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020. 18. 2064–2065. doi: 10.1111/jth.14867
16. Barkagan Z.S., Momot A.P. Basics of diagnostics of hemostasis disorders. - M.: Nyudiamed-AO, 2019. - 224 p.
17. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A. et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BrJHaematol.* 2020. 190(5). e276–e279. doi:10.1111/bjh.16950
18. Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol.* 2020. 2(5). doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8
19. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature reviews. Immunology.* 2020. 20(6) 343–344. doi.:10.1038/s41577-020-0320-7
20. Rymarova LV, Rodina EI. Impact of post-COVID complications on the nervous system Integrative trends in medicine and education. 2021. Vol. 4. P. 155-160.
21. Tuktamyshov R., Zhdanov R. The method of in vivo evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology.* 2015. 20(10). 584-586. doi:10.1179/1607845415Y.0000000022
22. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A. et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One.* 2019. 14(5). 1-19. doi:10.1371/journal.pone.0216724
23. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta.* 2018. 180. 282-291. doi:10.1016/j.talanta.2017.12.055
24. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V. et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One.* 2018. 13(6). 1-18. doi:10.1371/journal.pone.0199900
25. Devreese K.M.J., Verfaillie C.J., De Bisschop F., et al. Interference of C-reactive protein with clotting

- times. Clin Chem Lab Med. 2015. 53(5) e141-5. doi:10.1515/cclm-2014-0906
26. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. Front Immunol. 2020. 11. 584241. doi:10.3389/fimmu.2020.584241
27. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. 382(17). e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
28. Dalal K.S., Bridgeman M.B. Cardiovascular drugs. Nursing (Lond). 2017. 47(11) 63. doi:10.1097/01.nurse.0000524762.35753.23
29. Bliznyukov O.P., Kozmin L.D., Martynov A.I. et al. C-reactive protein lengthens blood clotting time. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2003. 16-20 (in Russian)

Информация об авторах:

1. **Локтионов Алексей Валерьевич**, очный аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, e-mail: Ofig27@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7128-7991>.
2. **Сергеева Вера Алексеевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, e-mail: verasergeeval973@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-2859>.
3. **Трубникова Елена Владимировна**, д-р биол. наук, доцент, главный научный сотрудник НИЛ «Генетика», e-mail: tr_e@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5025-9406>.
4. **Белоус Александр Сергеевич**, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ «Генетика», e-mail: a.s.belous@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-0934>.
5. **Кузовлев Артем Евгеньевич**, студент 6 курса лечебного факультета Курского государственного медицинского университета, e-mail: kuzovlev.artem@bk.ru, ORCID ID: 009-004-3215-1388.

Author information:

1. **Loktionov A.V.**, full-time postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care INO, e-mail: Ofig27@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7128-7991>.
2. **Sergeeva V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care INO, e-mail: verasergeeval973@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-2859>.
3. **Trubnikova E.V.**, Doctor of Biological Sciences Associate Professor, Chief Researcher of the Research Institute of Genetics, e-mail: tr_e@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5025-9406>.
4. **Belous A.S.**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Research Institute of Genetics, e-mail: a.s.belous@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-0934>.
5. **Kuzovlev A.E.**, 6th year student of the Faculty of Medicine of Kursk State Medical University, e-mail: kuzovlev.artem@bk.ru, ORCID ID 009-004-3215-1388.

Информация.

Дата опубликования – 30.04.2025