

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

© Л.В. Кречетова<sup>1</sup>, Д.Ю. Нечипуренко<sup>2, 3, 4</sup>, М.А. Шпилюк<sup>1</sup>, О.С. Безнощенко<sup>1</sup>, Е.А. Береснева<sup>2</sup>, М.И. Маркелов<sup>1</sup>, Т.Ю. Иванец<sup>1</sup>, Т.Ю. Гаврилова<sup>1</sup>, И.Ф. Козаченко<sup>1</sup>, Р.М. Есян<sup>1</sup>, А.В. Пырегов<sup>1</sup>, Н.А. Хачатрян<sup>1</sup>, Д.С. Кодацкий<sup>1</sup>, И.С. Спиридонов<sup>2</sup>, Н.В. Долгушина<sup>1</sup>, Е.А. Городнова<sup>1</sup>, Ф.И. Атауллаханов<sup>2, 3, 4</sup>, А.Г. Румянцев<sup>4</sup>, Д.Н. Дегтярев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** На данный момент актуальной и нерешенной задачей остается поиск диагностического метода нарушений системы гемостаза у пациентов на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Предположительно, интегральные тесты, в частности тест тромбодинамики, дадут возможность мониторинга изменений свертывания крови, прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19. **Цель исследования** — сравнительная оценка параметров плазменного гемостаза и теста тромбодинамики у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 разной степени тяжести. **Методы.** В исследование включены 96 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России в период с 23.04.2020 по 20.06.2020 и выписанных по окончании лечения. Идентификацию SARS-CoV-2 проводили методом полимеразной цепной реакции. Пациенты были стратифицированы по степени тяжести на 3 группы: легкое течение ( $n=25$ ), среднетяжелое течение ( $n=54$ ), тяжелое течение ( $n=17$ ). Диагностика и лечение пациентов проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версии 5, 6, 7). В динамике лечения у пациентов оценивали активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, протромбиновое и тромбиновое время, концентрацию фибриногена, D-димера, количество тромбоцитов и параметры теста тромбодинамики ( $V/Vi/Vst$ ,  $Plag$ ,  $Cs$ ,  $D$ ). **Результаты.** Выявлено, что перед поступлением и через неделю от начала лечения в стационаре значимые различия наблюдались для показателей тромбинового времени, D-димера, количества тромбоцитов, а также параметров тромбодинамики ( $V/Vst$ ,  $Cs$ ,  $D$ ). Обнаружена взаимосвязь параметров гемостаза (концентрация фибриногена, протромбиновое время, протромбин по Квику, активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ,  $Plag$ ,  $D$ ) с длительностью пребывания в стационаре. Отмечена положительная связь между содержанием фибриногена и плотностью сгустка ( $r=0,6307$ ,  $p < 0,0001$ ) и сильная положительная связь между протромбиновым временем и временем задержки роста сгустка ( $r=0,7499$ ,  $p < 0,0001$ ). **Заключение.** Тест тромбодинамики может быть рекомендован в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза и лечению пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; плазменный гемостаз; D-димер; тромбодинамика.

**Для цитирования:** Кречетова Л.В., Нечипуренко Д.Ю., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Береснева Е.А., Маркелов М.И., Иванец Т.Ю., Гаврилова Т.Ю., Козаченко И.Ф., Есян Р.М., Пырегов А.В., Хачатрян Н.А., Кодацкий Д.С., Спиридонов И.С., Долгушина Н.В., Городнова Е.А., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г., Дегтярев Д.Н. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести. *Клиническая практика*. 2021;12(4):23–37. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>

Поступила 17.11.2021

Принята 30.11.2021

Опубликована 08.12.2021

## THE USE OF THE THROMBODYNAMICS TEST IN THE DIAGNOSTICS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19 OF VARYING SEVERITY

© L.V. Krechetova<sup>1</sup>, D.Yu. Nechipurenko<sup>2,3,4</sup>, M.A. Shpilyuk<sup>1</sup>, O.S. Beznoshchenko<sup>1</sup>, E.A. Beresneva<sup>2</sup>, M.I. Markelov<sup>1</sup>, T.Yu. Ivanets<sup>1</sup>, T.Yu. Gavrilova<sup>1</sup>, I.F. Kozachenko<sup>1</sup>, R.M. Esayan<sup>1</sup>, A.V. Pyregov<sup>1</sup>, N.A. Khachatryan<sup>1</sup>, D.S. Kodatskii<sup>1</sup>, I.S. Spiridonov<sup>2</sup>, N.V. Dolgushina<sup>1</sup>, E.A. Gorodnova<sup>1</sup>, F.I. Ataulakhanov<sup>2,3,4</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>4</sup>, D.N. Degtyarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Background:** At the present moment, an urgent and unresolved problem is the search for a method to diagnose disorders of the hemostasis system in patients with the new coronavirus infection. The integral tests, in particular, the thrombodynamics test, will presumably make it possible to monitor changes in blood clotting, and predict the course of the disease in patients with COVID-19. **Aims:** To comparatively assess the plasma hemostasis parameters and results of the thrombodynamics test in patients with COVID-19 viral infection of different severity. **Methods:** The study included 96 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, admitted to a hospital for infectious diseases on the base of the V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology in the period from April 23, 2020, to June 20, 2020, and discharged at the end of treatment. SARS-CoV-2 was identified by PCR. The patients were stratified by the severity into 3 groups: mild course (n=25), moderate course (n=54), severe course (n=17). The diagnostics and treatment of patients were carried out in accordance with the Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection, versions 5, 6, 7. In the course of the treatment, the patients were assessed for APTT, prothrombin %, prothrombin time (PT) and thrombin time, fibrinogen, D-dimer, platelet count, and the thrombodynamic test parameters (V/Vi/Vst, Tlag, Cs, D). **Results:** Significant differences were observed in the thrombin time, D-dimer, platelet count, and the thrombodynamic parameters of V/Vst, Cs, and D taken before admission and a week after admission. We found a relationship between the parameters of hemostasis (fibrinogen concentration, PT, prothrombin %, APTT, Tlag, D) and the duration of hospital stay. There was a positive relationship between the content of fibrinogen and D ( $r=0.6307$ ,  $p<0.0001$ ) and a strong positive relationship between PT and Tlag ( $r=0.7499$ ,  $p<0.0001$ ). **Conclusions:** The thrombodynamics test can be recommended as a potential tool for a personalized approach to monitoring the hemostasis system and treating patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; hemostasis; D-dimer; blood coagulation.

**For citation:** Krechetova LV, Nechipurenko DYu, Shpilyuk MA, Beznoshchenko OS, Beresneva EA, Markelov MI, Ivanets TYu, Gavrilova TYu, Kozachenko IF, Esayan RM, Pyregov AV, Khachatryan NA, Kodatskii DS, Spiridonov IS, Dolgushina NV, Gorodnova EA, Ataulakhanov FI, Rumyantsev AG, Degtyarev DN. The Use of the Thrombodynamics Test in the Diagnostics of Hemostasis Disorders in Patients with COVID-19 of Varying Severity. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):23–37. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>

Submitted 17.11.2021

Revised 30.11.2021

Published 08.12.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызванная новым штаммом вируса SARS-CoV-2 (в настоящее время классифицируется как COVID-19), впервые выявленная в декабре 2019 года в Ухане (Китай-

ская Народная Республика), способствовала значительному росту смертности во многих странах. Наряду с дыхательной недостаточностью, связанной с распространенной вирусной пневмонией, неблагоприятные исходы клинически проявляются

тромбозами, тромбоэмболией легочной артерии и различными симптомами тромбогеморрагического синдрома [1, 2].

Механизм нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19 многокомпонентен. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на коагуляцию и фибринолиз регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин  $1\beta$ , фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6. Повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с COVID-19 обусловлено активацией врожденного и адаптивного звеньев иммунитета в ответ на поражение многих клеток организма: альвеолоцитов I типа, кардиомиоцитов, холангиоцитов печени, колоноцитов толстой кишки, кератиноцитов пищевода, эпителиальных клеток желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря. Дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная инфекцией, приводит к избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции [3]. При коронавирусной инфекции поражение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов ведет к их активации и гибели.

На данный момент актуальной и нерешенной задачей является поиск диагностического инструмента нарушений системы гемостаза у пациентов на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Предположительно, интегральные тесты, в частности тест тромбодинамики, дадут возможность мониторинга изменений свертывания крови, прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19.

**Цель исследования** — сравнительная оценка параметров плазменного гемостаза и теста тромбодинамики в прогнозе развития нарушений гемостаза у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 разной степени тяжести.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** согласие пациента на исследование и подтвержденный диагноз COVID-19.

**Критерии исключения:** беременность; неподтвержденный диагноз COVID-19; несоблюдение протокола и преаналитического этапа исследования.

## Условия проведения

Исследование выполнено на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России в период с 23.04.2020 по 20.06.2020. В этот период центр был перепрофилирован в инфекционный госпиталь по лечению больных COVID-19.

## Описание медицинского вмешательства

В исследование включены 96 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Пациенты распределены по степени тяжести на 3 группы: легкого ( $n=25$ ), среднетяжелого ( $n=54$ ) и тяжелого ( $n=17$ ) течения.

Критерии стратификации:

- легкое течение: температура тела  $\leq 38^\circ\text{C}$ , кашель, слабость, боли в горле; отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения;
- среднетяжелое течение: температура тела  $>38^\circ\text{C}$ , частота дыхательных движений  $>22/\text{мин}$ , одышка при физических нагрузках; изменения легочной ткани при компьютерной томографии (КТ), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний, КТ 1-2); уровень насыщения крови кислородом (сатурация,  $\text{SpO}_2$ )  $>93\%$ ;
- тяжелое и крайне тяжелое течение: температура тела  $>38^\circ\text{C}$ , частота дыхательных движений  $>30/\text{мин}$ ,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ , респираторный индекс (отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$  мм рт.ст.; снижение уровня сознания, ажитация; нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление  $<90$  мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление  $<60$  мм рт.ст.; диурез  $<20$  мл/ч); острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки; изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4); лактат артериальной крови  $>2$  ммоль/л; шкала быстрой последовательной оценки недостаточности органов (Quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA)  $>2$  баллов.

Первое взятие крови выполнялось в день поступления, до каких-либо манипуляций, далее — каждые 1–3 сут до момента выписки из стационара. Все пациенты получали терапевтические либо профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. Взятие крови проводили перед очередным введением низкомолекулярных гепаринов, согласно общим рекомендациям по взятию проб для лабораторных исследований [4], тем самым минимизировав влияние антикоагулянтов на гемостаз.

Диагностику и лечение пациентов проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версии 5, 6, 7 (<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/>; <https://base.garant.ru/73964533/>; <https://base.garant.ru/74212510/>).

Идентификация вируса проводилась в мазках из носоглотки у пациентов с помощью тест-систем «Набор реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия).

Материалом для исследования гемостаза служили образцы венозной крови. Взятие крови осуществляли из периферической вены с помощью закрытых систем S-Monovette® (SARSTEDT, Германия) с цитратом натрия 3,2%. Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием в течение 15 мин при 1600 g, затем часть плазмы повторно обрабатывали центрифугированием при 10 000 g в течение 5 мин для получения плазмы, свободной от тромбоцитов, и использовали для анализов тромбодинамики. На автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (IL Werfen, США) определяли концентрацию фибриногена по Клаусу, протромбиновое время (ПВ), протромбин по Квику (ПВк), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер с использованием реагентов HemosIL (США). Тест тромбодинамики выполняли на системе диагностической лабораторной «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО ГемаКор, Россия) с использованием коммерческих наборов к нему.

Тест тромбодинамики — метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы крови путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. На основе полученных фотоизображений процесса свертывания в измерительной кювете строится зависимость размера сгустка от времени и рассчитываются численные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка и спонтанного тромбообразования:  $T_{lag}$  — время задержки роста сгустка (мин);  $V$  — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на 15–25-й мин (мкм/мин);  $V_i$  — начальная скорость роста сгустка вблизи активаторной области (мкм/мин);  $V_{st}$  — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности (мкм/мин), оце-

нивающая автоволновую составляющую распространения тромба в пространстве;  $CS$  — размер сгустка на 30-й мин исследования (мкм);  $D$  — относительный показатель плотности образовавшегося фибринового сгустка (усл. ед.).

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (протокол № 5 от 28 мая 2020 г.).

#### Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов производили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ MedCalc® Software, версия 14.8.1. Для проверки нормальности распределений использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения количественных переменных данные представлены средней арифметической величиной и стандартным отклонением [ $M$  ( $CD$ )], в случае отклонения распределения от нормального данные были представлены как медиана и интерквартильный размах [ $Me$  ( $Q_1$ – $Q_3$ )]. Для сравнения достоверности различий показателей между группами наблюдения были использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для оценки значимости корреляционных связей использовали F-критерий Фишера. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Из 96 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, включенных в исследование, мужчин было 47 (49,0%), женщин — 49 (51,0%), средний возраст 55,3 (40,6–70) и 59,6 (45,7–73,5) года соответственно. Все пациенты проживали на территории г. Москвы или Московской области. Летальных исходов в анализируемой группе пациентов не зарегистрировано.

При анализе клинико-демографических данных отмечено, что в группе тяжелого течения заболевания в сравнении с пациентами, имеющими легкую и среднетяжелую формы COVID-19, преобладали лица мужского пола (75 против 13,8 и 17,6% соответственно,  $p^2$ – $p^3$ =0,001,  $p^1$ – $p^3$  <0,0001) и более старшего возраста (55,4 против 38,5 и 46,3 лет соответственно,  $p^1$ – $p^3$  <0,001); также в этой группе был выше индекс массы тела: 32,3 (26–39,5) против 29,2 (25–31) и 31,9 (28–34) кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p^1$ – $p^2$  <0,001,  $p^1$ – $p^3$  <0,0001.

Все пациенты первой и второй групп с клиническими проявлениями COVID-19 находились под наблюдением в инфекционном госпитале и получали терапию согласно рекомендациям. Перевод в отделение интенсивной терапии и реанимации ни одному пациенту не потребовался.

В третью группу были включены пациенты с тяжелым течением заболевания ( $n=17$ ). Для пациентов этой группы время пребывания в отделении интенсивной терапии варьировало от 4 до 40 дней, в среднем 15,5 дней. При поступлении в отделение интенсивной терапии и первой оценке лабораторных показателей 2 (12,5%) пациента находились на инвазивной вентиляции легких, 2 (12,5%) — на неинвазивной вентиляции легких, 8 (50%) — на высокопоточной назальной оксигенации, 4 (25%) — на инсуффляции кислорода через лицевую маску с высоким потоком кислорода (15 л/мин). Отношение  $PaO_2/FiO_2$  варьировалось в диапазоне от 105 до 274 мм рт.ст. и в среднем составил 152,5 мм рт.ст. Во время дальнейшего пребывания в отделении интенсивной терапии инвазивная вентиляция легких потребовалась 6 (36,5%) пациентам. Снижение уровня сознания наблюдалось у 3 (18,75%) пациентов при поступлении в отделение и у 8 (50%) — за все время лечения в отделении интенсивной терапии. Признаки нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.) отмечались у 2 (12,5%) пациентов на момент поступления в отделение интенсивной терапии и требовали вазопрессорной поддержки. Стоит отметить, что у 5 (31,25%) пациентов на момент поступления в отделение отмечалось повышенное систолическое артериальное давление (выше 140 мм рт.ст.). Снижение темпа диуреза (менее 20 мл/ч) было выявлено у 1 (6,25%) пациента. Заместительная почечная терапия и эфферентные методы лечения на данном этапе не проводились ни одному из пациентов. У всех пациентов данной группы диагностированы изменения в легких при компьютерной томографии (КТ). Из сопутствующих заболеваний у 52 (54,2%) пациентов наблюдалась гипертоническая болезнь различной степени в анамнезе, у 12 (12,5%) — сахарный диабет 2-го типа. Гипертоническая болезнь значимо чаще встречалась в группе с тяжелым течением COVID-19: в первой группе у 3 (12%) из 25, во второй группе у 32 (59%) из 54, в третьей группе у 17 (100%) из 17 пациентов,  $p < 0,0001$ . По частоте встречаемости сахарного диабета второго типа группы не различались: 0 (0%) из 25; 9 (17%) из 54; 3 (17%) из 18;  $p=0,089$ .

### Основные результаты исследования

Для сравнения показателей плазменного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни (табл. 1).

Как видно из представленных данных (см. табл. 1), через неделю пребывания в стационаре у пациентов всех степеней течения COVID-19 (легкой, средней, тяжелой) значимых изменений в показателях фибриногена, ПКв, ПВ, АЧТВ не обнаружено, однако отмечалась тенденция к снижению концентрации фибриногена. Было выявлено удлинение ТВ в группах пациентов со средним и тяжелым течением инфекции. Стоит отметить, что значения ТВ не выходили за пределы референсного интервала на протяжении всего периода наблюдения в группах с легким и средним течением. В группе с тяжелой степенью данный показатель имел сильную вариабельность в первые 10 дней наблюдений (рис. 1).

Уровень D-димера в группах со средним и тяжелым течением был значительно выше через неделю пребывания в стационаре, чем при поступлении ( $p=0,0354$  и  $p=0,0001$  соответственно). В предыдущих исследованиях также отмечалось, что рост данного маркера прямо пропорционален нарастанию тяжести течения заболевания [5]. У пациентов с легким и среднетяжелым течением через неделю пребывания в госпитале наблюдалось увеличение содержания тромбоцитов в крови; при тяжелой форме инфекции изменений данного показателя не выявлено.

Для сравнения межгрупповых различий показателей плазменного звена гемостаза через неделю пребывания в стационаре и при поступлении (в начале терапии) использовали критерий Краскелла–Уоллиса (табл. 2).

При поступлении единственным показателем гемостаза, различающимся в трех группах, был фибриноген (см. табл. 1), при этом его концентрация прямо пропорционально зависела от тяжести течения заболевания. В группе пациентов с легким течением COVID-19 данный показатель был ниже как при поступлении в стационар, так и через неделю от начала лечения (табл. 1). В группе с тяжелым течением пик приходился на 20-е сут пребывания в инфекционном госпитале, после 25-х сут происходило снижение до значений референсного интервала (рис. 1).

Таблица 1 / Table 1

**Показатели гемостаза пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре / Hemostasis indicators of patients with COVID-19 of different severity upon admission and a week after admission**

Показатель (референсный интервал)	Степень тяжести	При поступлении (Me, Q1–Q3)	<i>p</i>	Через неделю (Me, Q1–Q3)	<i>p</i>
Фибриноген, г/л (1,7–3,7)	Легкая	4,8 (3,9–5,5)	$p^1-p^3=0,0013$ $p^1-p^2=0,0013$	4,1 (3,5–5,2)	$p^1-p^3=0,0132$ $p^1-p^2=0,0132$
	Средняя	6,1 (4,9–7,1)		5,5 (4,6–6,6)	
	Тяжелая	6,9 (5,1–7,8)		5,8 (3,9–7,3)	
Протромбиновое время, сек (11,0–16,0)	Легкая	12,7 (12,4–13,6)	>0,05	12,6 (11,8–13,6)	$p^1-p^3=0,0029$ $p^1-p^2=0,0029$
	Средняя	13,6 (13,0–14,4)		13,4 (12,6–14,8)	
	Тяжелая	13,4 (12,7–14,3)		14,1 (13,1–14,9)	
Протромбин по Квику, % (77–125)	Легкая	87 (77,5–90,5)	>0,05	88 (80,5–100)	$p^1-p^3=0,0022$ $p^1-p^2=0,0022$
	Средняя	78 (72–86)		81 (68–88)	
	Тяжелая	81 (73–89,5)		73 (68–83,5)	
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек (20,0–38,0)	Легкая	31,3 (30,3–32,5)	>0,05	31 (29,7–33)	>0,05
	Средняя	30,6 (28,4–31,9)		29,7 (27,9–32,3)	
	Тяжелая	30,3 (28,2–34,3)		29,5 (26,9–32,3)	
Тромбиновое время, сек (15,0–25,0)	Легкая	20,7 (19,7–23)	>0,05	22,4 (21,4–23,7)	$p^2-p^3=0,0242$
	Средняя	20,6 (19,6–21,8)		21,3 (20,4–22,7) $p_{0-1н}=0,0169$	
	Тяжелая	21,1 (19,6–22,6)		23,7 (20,9–25,9) $p_{0-1н}=0,0289$	
D-димер, мкг/л (<450)	Легкая	364 (273–661)	>0,05	419 (309–853)	$p^1-p^3=0,0001$ $p^1-p^2=0,0001$ $p^2-p^3=0,0001$
	Средняя	625 (320–807)		715 (526–1220) $p_{0-1н}=0,0354$	
	Тяжелая	542 (431–1077)		1183 (625–5805) $p_{0-1н}=0,0015$	
Тромбоциты, $10^9/л$ (150–400)	Легкая	230 (208–230)	>0,05	288 (255–380) $p_{0-1н}=0,0323$	>0,05
	Средняя	268 (189–308)		379 (262–442) $p_{0-1н}=0,0001$	
	Тяжелая	243 (171–243)		265 (224–265)	

**Примечание.**  $p_{0-1н}$  — значение при сравнении показателя по U-критерию Манна–Уитни в группах при поступлении и через неделю пребывания в стационаре.  $p^1-p^3$ ;  $p^1-p^2$ ;  $p^2-p^3$  — *p*-значения при сравнении показателя по критерию Краскелла–Уоллиса в группах с разным течением COVID-19.

**Note.**  $p_{0-1н}$  — the value when comparing the indicator by the Mann–Whitney U-test in the groups upon admission and after a week of hospitalization.  $p^1-p^3$ ;  $p^1-p^2$ ;  $p^2-p^3$  — *p*-values when comparing the indicator according to the Kruskal–Wallis criterion in groups with varying severity of COVID-19.

ПКв через неделю в стационаре в группе с тяжелым течением COVID-19 был значимо ниже, и медиана выходила за пределы допустимого диапазона (см. табл. 2). На рис. 1 наглядно видно, что в группах с легкой и средней степенью тяжести течения данные показатели имели тенденцию постепенного нарастания, что свидетельствует о нормализации гемостаза. В группе с тяжелым течением такой закономерности не было (медиана лежит по нижней границе референсного интервала). Соответствен-

но, показатель ПВ изменялся в противоположную сторону.

Для ТВ различий между группами до начала лечения не зафиксировано; через неделю наблюдений хотя и были обнаружены значимые изменения между группами со средним и тяжелым течением ( $p=0,0242$ ), но все полученные результаты лежали в пределах референсного интервала.

Уровень D-димера между группами до поступления в стационар не отличался, однако уже

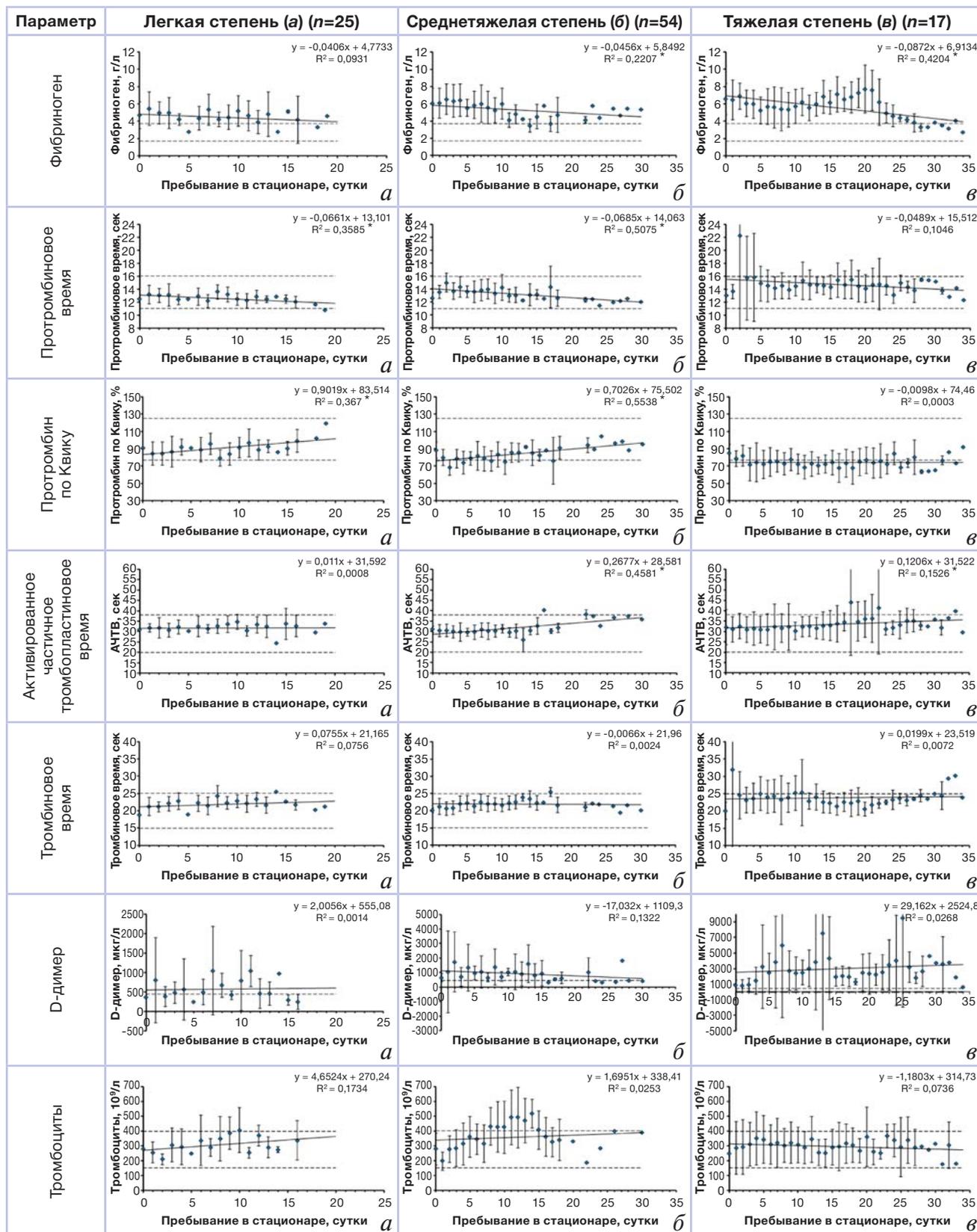


Рис. 1. Параметры плазменного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в динамике наблюдения.

**Примечание.** Верхняя/нижняя пунктирная линия — референсный интервал, принятый в лаборатории; прямая линия — линия тренда; ось X — время пребывания в стационаре (в сут), ось Y — параметры плазменного гемостаза.

Fig. 1. Coagulation parameters in patients with COVID-19 of different severity, change over time.

**Note.** The upper / lower dashed line is the laboratory reference interval; straight line — trend line; X-axis — the time of hospital stay (per day), Y-axis — coagulation parameters.

через неделю выявлялись значимые различия (табл. 1), при этом значения данного маркера прямо пропорционально зависели от тяжести заболевания. Отмечалась сильная вариабельность результатов в группе с тяжелой степенью на протяжении всего периода наблюдений (рис. 1).

У больных COVID-19 выявлены связи между длительностью пребывания в стационаре и показателями гемостаза:

- для концентрации фибриногена — положительная средняя связь в группах со средним и тяжелым течением заболевания ( $r=0,4698$ ,  $p=0,0155$  и  $r=0,6484$ ,  $p < 0,0001$  соответственно);
- для ПКв — положительная средняя связь в группе легкой степени ( $r=0,6058$ ,  $p=0,0060$ ) и положительная сильная связь в группе средней степени ( $r=0,7442$ ,  $p=0,0001$ );
- для АЧТВ — положительная средняя связь в группах средней и тяжелой степени ( $r=0,6768$ ,  $p=0,0002$  и  $r=0,3906$ ,  $p=0,0204$  соответственно).

Связи других показателей с длительностью госпитализации не выявлено (табл. 2).

Для сравнения показателей теста тромбодинамики пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни (табл. 3).

Через неделю пребывания в стационаре не было выявлено изменений в параметрах  $Tlag$  и  $Vi$  ни у одного из пациентов наблюдаемых групп по сравнению с таковыми при поступлении. Скорости роста сгустка  $Vst/V$  во всех группах снижались через неделю пребывания в стационаре. Параметры  $Cs$  и  $D$  значительно изменялись во всех трех группах через неделю по сравнению с таковыми при поступлении (табл. 3).

Анализ межгрупповых различий теста тромбодинамики проведен с помощью критерия Краскела-Уоллиса (табл. 3).

Скорости роста сгустка ( $V$ ,  $Vi$ ,  $Vst$ ) между группами при поступлении не отличались, через неделю

Таблица 2 / Table 2

**Взаимосвязь показателей гемостаза с длительностью пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 разной степени тяжести / The relationship between the hemostasis indicators and the length of hospital stay for patients with COVID-19 of different severity**

Показатель	Степень тяжести	Коэффициент корреляции, r	p	Сила связи*
Фибриноген, г/л	Легкая	0,3037	0,2062	-
	Средняя	0,4698	<b>0,0155</b>	Средняя
	Тяжелая	0,6484	<b>&lt;0,0001</b>	Средняя
Протромбиновое время, сек	Легкая	-0,5987	<b>0,0069</b>	Средняя
	Средняя	-0,7124	<b>&lt;0,0001</b>	Сильная
	Тяжелая	-0,3234	0,0581	-
Протромбин по Квику, %	Легкая	0,6058	<b>0,0060</b>	Средняя
	Средняя	0,7442	<b>0,0001</b>	Сильная
	Тяжелая	-0,0173	0,9269	-
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	Легкая	0,0283	0,9082	-
	Средняя	0,6768	<b>0,0002</b>	Средняя
	Тяжелая	0,3906	<b>0,0204</b>	Средняя
Тромбиновое время, сек	Легкая	0,2750	0,2555	-
	Средняя	0,0490	0,8091	-
	Тяжелая	0,0849	0,6289	-
D-димер, мкг/л	Легкая	0,0374	0,8855	-
	Средняя	0,3636	0,0679	-
	Тяжелая	0,1637	0,3474	-
Тромбоциты, $10^9/л$	Легкая	0,4164	0,1086	-
	Средняя	0,1591	0,4582	-
	Тяжелая	0,2750	0,1207	-

**Примечание.** \* Сила связи: средняя — от 0,3 до 0,699; сильная —  $\geq 0,7$ .

**Note.** \* Strength of connection: average — from 0.3 to 0.699; strong —  $\geq 0.7$ .

пребывания в стационаре происходило значимое снижение во всех трех группах, при этом в группе с тяжелым течением  $Vst$  был значимо ниже, чем в группах с легкой и средней степенью (21,1 против 23,7 и 24,3 соответственно). Показатель  $D$  в группе с легким течением был значимо ниже, чем в группах со средним и тяжелым течением заболевания, как при поступлении ( $p=0,00138$ ), так и через неделю наблюдений ( $p=0,0042$ ). Через неделю отмеча-

лось удлинение  $Plag$  в группе тяжелого течения по сравнению с легким ( $p=0,0187$ ).

Динамика исследованных параметров тромбодинамики у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести представлена на рис. 2. Зафиксирована вариабельность показателей  $V/Vst$  от гипо- до гиперкоагуляции во всех трех группах, особенно выраженная у пациентов с тяжелой степенью COVID-19. Стоит отметить параметр  $D$ , который на протяжении

Таблица 3 / Table 3

Параметры теста тромбодинамики у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре /  
Parameters of the thrombodynamics test in patients with COVID-19 of different severity upon admission and a week after admission

Показатель (референсный интервал)	Степень тяжести	При поступлении (Me, Q1–Q3)	$p$	Через неделю (Me, Q1–Q3)	$p$
$V$ , мкм/мин (20,0–29,0)	Легкая	28,3 (27–32,6)	>0,05	23,2 (20,7–27,5) $p_{0-1н}=0,0237$	>0,05
	Средняя	30,7 (26,7–33,1)		23,5 (18,8–27,0) $p_{0-1н}\leq 0,0001$	
	Тяжелая	28,5 (25,5–32,3)		23,1 (18,6–26,4)	
$Plag$ , мин (0,6–1,5)	Легкая	1,1 (0,9–1,2)	>0,05	1,0 (0,9–1,1)	$p^1-p^3=0,0187$
	Средняя	1,1 (1,0–1,2)		1,1 (1,0–1,2)	
	Тяжелая	1,2 (1,1–1,3)		1,2 (1,0–1,3)	
$Vi$ , мкм/мин (38,0–56,0)	Легкая	56,4 (53,4–60,3)	>0,05	55,8 (53,2–57,2)	>0,05
	Средняя	58,2 (55,1–60,7)		55,7 (51,9–60,4)	
	Тяжелая	55,1 (49,6–59,3)		52,2 (48,9–57,7)	
$Vst$ , мкм/мин (20,0–29,0)	Легкая	28,3 (26,5–31,3)	>0,05	23,7 (20,9–27,5) $p_{0-1н}=0,0326$	$p^1-p^3=0,0499$ $p^2-p^3=0,0216$
	Средняя	30,5 (26,7–33,0)		24,3 (18,8–27,9) $p_{0-1н}\leq 0,0001$	
	Тяжелая	28,4 (20,5–30,9)		21,1 (12,9–26,3) $p_{0-1н}=0,0067$	
$Cs$ , мкм (800–1200)	Легкая	1190 (1130–1250)	$p^2-p^3=0,0077$ $p^2-p^1=0,0077$	1047 (988–1152) $p_{0-1н}=0,0492$	$p^3-p^1=0,0038$ $p^3-p^2=0,0038$
	Средняя	1268 (1175–1344)		1098 (985–1205) $p_{0-1н}\leq 0,0001$	
	Тяжелая	1140 (944–1240)		965 (798–1097) $p_{0-1н}=0,0443$	
$D$ , усл.ед. (15 000–32 000)	Легкая	30 466 (26 346–32 277)	$p^1-p^3=0,0138$ $p^1-p^2=0,0138$	26 579 (24 866–27 940) $p_{0-1н}=0,0469$	$p^1-p^3=0,0042$ $p^1-p^2=0,0042$
	Средняя	32 955 (29 212–35 332)		30 307 (28 138–31 525) $p_{0-1н}=0,0105$	
	Тяжелая	33 345 (31 647–34 189)		30 382 (27 469–32 446) $p_{0-1н}=0,0115$	

**Примечание.**  $p_{0-1н}$  — значение при сравнении показателя по U-критерию Манна–Уитни в группах при поступлении и через неделю пребывания в стационаре.  $p^1-p^3$ ;  $p^1-p^2$ ;  $p^2-p^3$  —  $p$ -значения при сравнении показателя по критерию Краскелла–Уоллиса в группах с разным течением COVID-19.

**Note.**  $p_{0-1н}$  — the value when comparing the indicator by the Mann–Whitney U-test in the groups upon admission and after a week of hospitalization.  $p^1-p^3$ ;  $p^1-p^2$ ;  $p^2-p^3$  —  $p$ -values when comparing the indicator according to the Kruskal–Wallis criterion in groups with varying severity of COVID-19.

**Взаимосвязь параметров теста тромбодинамики с длительностью пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 различной степени тяжести / The relationship between the parameters of the thrombodynamics test and the length of hospital stay for patients with COVID-19 of different severity**

Показатель	Степень тяжести	Коэффициент корреляции, r	p	Сила связи*
V, мкм/мин	Легкая	0,4292	0,0755	-
	Средняя	0,0095	0,9654	-
	Тяжелая	0,1616	0,3533	-
Tlag, мин	Легкая	-0,0959	0,7274	-
	Средняя	-0,131	0,5149	-
	Тяжелая	-0,5452	<b>0,0008</b>	Средняя
Vi, мкм/мин	Легкая	0,3619	0,1398	-
	Средняя	0,2955	0,0656	-
	Тяжелая	0,0387	0,8274	-
Vst, мкм/мин	Легкая	0,2977	0,2303	-
	Средняя	0,1044	0,6036	-
	Тяжелая	0,2229	0,2052	-
Cs, мкм	Легкая	0,2502	0,3166	-
	Средняя	0,286	0,3181	-
	Тяжелая	0,3191	0,8890	-
D, усл.ед.	Легкая	-0,5477	<b>0,0186</b>	Средняя
	Средняя	-0,6845	<b>0,0001</b>	Средняя
	Тяжелая	-0,5971	<b>0,0002</b>	Средняя

**Примечание.** \* Сила связи: средняя — от 0,3 до 0,699; сильная —  $\geq 0,7$ .

**Note.** \* Strength of connection: average — from 0.3 to 0.699; strong —  $\geq 0.7$ .

всего периода наблюдения во всех группах постепенно снижался (рис. 2).

Для показателя Tlag в группе тяжелого течения COVID-19 была выявлена отрицательная средняя связь со сроком пребывания в стационаре ( $r=0,5452$ ,  $p=0,0008$ ), для показателя D во всех группах пациентов была обнаружена отрицательная средняя связь со степенью тяжести заболевания (легкая степень:  $r=0,5477$ ,  $p=0,0186$ ; средняя степень:  $r=0,6845$ ,  $p=0,0001$ ; тяжелая степень:  $r=0,5971$ ,  $p=0,0002$ ) (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что значимые различия перед поступлением и через неделю от начала лечения в стационаре наблюдались для показателей тромбиновое время ТТ, D-димера, количества тромбоцитов, а также параметров тромбодинамики (V/Vst, Cs, D). В большинстве опубликованных работ [5–7] у больных с неблагоприятным исходом показатели D-димера и ПВ увеличивались, а концентрация тромбоцитов снижалась, в то время как у выживших они мало менялись, редко и не-

намного превышая верхнюю границу нормы. Так как в нашем исследовании не было зафиксировано ни одного летального случая, то полученные нами данные согласуются с этими работами. Так, количество тромбоцитов в группе пациентов с тяжелым течением не изменялось, а с легким и средним — даже повышалось по сравнению с таковым при поступлении. По данным С. Huang и соавт. [8], тромбоцитопения, определяемая как снижение количества тромбоцитов  $<100\ 000$ /мкл, диагностируется при поступлении в стационар только у 5% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Метаанализ показал, что количество тромбоцитов достоверно ниже при тяжелом клиническом течении новой коронавирусной инфекции, что не нашло отражения в полученных нами данных [9]. Там же отмечено, что уменьшение количества тромбоцитов коррелирует с увеличением летальности при COVID-19 [9].

ПКв/ПТ были в пределах нормы, либо наблюдались минимальные изменения. ПКв был немного ниже допустимого диапазона в группе с тяжелым течением заболевания, что свидетельствует о гипокоагуляционном состоянии гемоста-

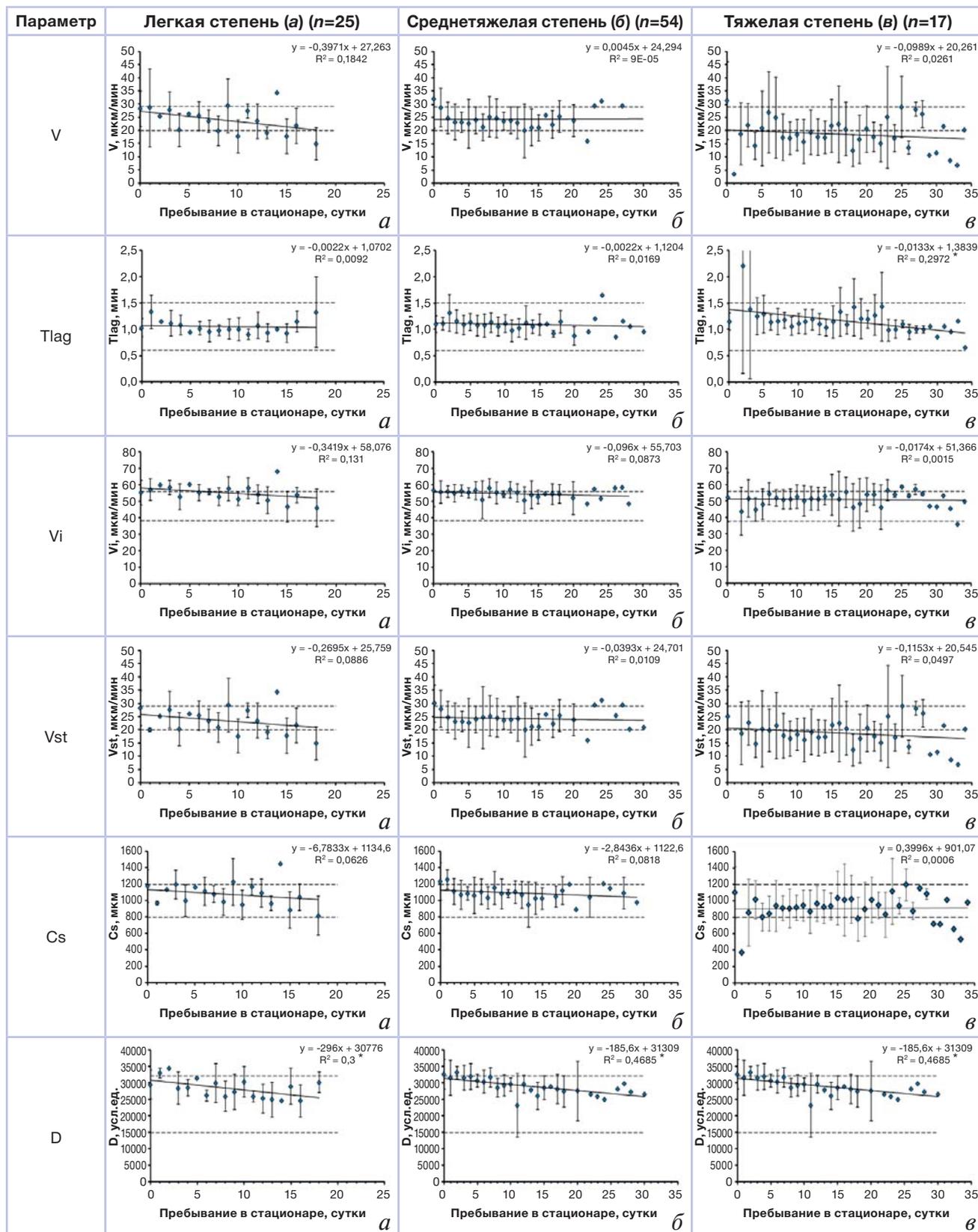


Рис. 2. Параметры теста тромбодинамики у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в динамике наблюдения.

**Примечание.** Верхняя/нижняя пунктирная линия — референсный интервал, принятый в лаборатории; прямая линия — линия тренда; ось X — время пребывания в стационаре (в сут); ось Y — параметры тромбодинамики.

Fig. 2. The thrombodynamics test parameters in patients with COVID-19 of different severity, change over time.

**Note.** The upper / lower dashed line is the laboratory reference interval; straight line — trend line; X-axis — the time of hospital stay (per day), Y-axis — Thrombodynamics parameters.

за. Некоторые эксперты указывают на прогностическое значение ПВ при COVID-19, однако при госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены и в целом ненамного превышают верхнюю границу нормы [10].

Другим широкодоступным лабораторным исследованием гемостаза является АЧТВ, которое отражает процесс свертывания, зависящий от факторов свертывания. В нашем исследовании АЧТВ находилось в пределах референсного интервала, как и в опубликованных ранее исследованиях [6, 7, 10]. Повышенный уровень D-димера обнаруживается у большинства пациентов с COVID-19 [6].

В целом полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID-19 наиболее привлекателен D-димер: его определение доступно, а различия между группами выживших и умерших четко выражены [11]. В нашем исследовании данный маркер был в норме или немного выше нормы при поступлении, однако через неделю наблюдений происходило значимое повышение в группе со средней и тяжелой степенью течения COVID-19, что, по-видимому, обусловлено нарастанием тяжести заболевания. В работе J. Helms и соавт. [6] отмечено, что наряду с повышенным уровнем D-димера в 95% случаев имело место повышение концентрации фибриногена. В нашей работе более высокий уровень фибриногена при поступлении отмечался в группах со средней и тяжелой степенью течения заболевания. Через неделю после поступления наблюдалась положительная тенденция во всех группах, хотя значимых изменений выявлено не было. Данный показатель имел положительную прогностическую ценность к сроку пребывания в стационаре пациентов групп со средним и тяжелым течением COVID-19.

Международное общество тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) рекомендует при госпитализации определять в плазме крови уровень D-димера, ПВ, концентрацию фибриногена, а также выполнять развернутый клинический анализ крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей [11].

Любые исследования вновь разработанных тестов в сравнении с общепринятыми способствуют расширению наших представлений о характере

исследуемых процессов и пониманию их места в существующей на сегодняшний день и общепринятой системе знаний по предмету исследований. В течение последних лет все чаще применяются интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбоэластография, тест генерации тромбина и тромбодинамика, которые более чувствительны к различным нарушениям в свертывающей системе крови [12, 13], однако их место в оценке изменений гемостаза у пациентов с COVID-19 до конца не определено. В нашем исследовании в качестве сравнения с общедоступными тестами гемостаза мы использовали отечественную разработку — метод тромбодинамики. Тест основан на непосредственном наблюдении роста фибринового сгустка в плазме крови после помещения в измерительную емкость с плазмой специальной вставки-активатора. Вставка, на торце которой находится иммобилизованный тканевый фактор, имитирует поврежденный сосудистый эпителий. Наблюдение ведется оптическим методом. Аналогично ситуации *in vivo*, свертывание активируется на поверхности, несущей тканевый фактор, и распространяется вглубь объема плазмы уже без прямого контакта с ним, а благодаря свойствам самого каскада свертывания. Это позволяет одновременно и независимо регистрировать нарушения на всех стадиях процесса [14]. На сегодняшний день тест тромбодинамики апробирован в различных областях медицины при изучении нарушений свертывания крови: при гемофилиях А и В и других дефицитах факторов свертывания; для выявления гиперкоагуляционных состояний, например при сепсисе, у пациентов из групп высокого риска развития венозных тромбозомболических осложнений, у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбозомболию легочной артерии, у пациентов с множественной миеломой; для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии, в том числе низкомолекулярных гепаринов, и др. [15]. В методе тромбодинамики основным параметром является скорость роста сгустка ( $V$ ) — высокочувствительный показатель к изменениям гемостаза, начиная с гемофилии и заканчивая гиперкоагуляционными состояниями различной природы (например, в послеоперационном периоде, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и т.п.). И именно этот показатель в нашем исследовании значимо отличался при поступлении и спустя неделю в сторону нормализации гемостаза. Нами отмечена также сильная вариабельность

результатов скорости роста сгустка ( $V$ ), что, по-видимому, может быть связано как с особенностью гемостаза при COVID-19, так и с эффективностью проводимой терапии.

Нами также было проанализировано наличие спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ), которое указывает на высокий протромботический потенциал плазмы крови. К образованию  $T_{sp}$  приводит наличие в крови активированных факторов свертывания (например, факторов IXa и XIa), тканевого фактора, повышенная концентрация прокоагулянтных микровезикул [16]. Нами было показано, что в группе с легким течением заболевания спонтанные сгустки обнаруживались примерно в 2% случаев, а в группе тяжелого течения — в ~10% как при поступлении, так и через неделю после госпитализации. При этом обращает на себя внимание двукратное увеличение частоты выявления  $T_{sp}$  в группе со среднетяжелым течением — с 6,8% при поступлении до 17% через неделю пребывания в госпитале. Наличие  $T_{sp}$  характерно для полиорганной недостаточности у больных COVID-19 [17]. Кроме того, полученные результаты могут быть связаны с недооценкой тромботического риска именно в этой группе пациентов.

При анализе взаимосвязи стандартных коагулологических тестов и параметров тромбодинамики были выявлены средняя положительная связь между фибриногеном и D ( $r=0,6307$ ,  $p < 0,0001$ ) и сильная положительная связь между ПВ и  $T_{tag}$  ( $r=0,7499$ ,  $p < 0,0001$ ), что является закономерным. Так, параметр D характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру и напрямую зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью XIII фактора. Данный показатель имел отрицательную среднюю связь с длительностью пребывания в стационаре для всех трех групп, в отличие от концентрации фибриногена. Параметр  $T_{tag}$  характеризуется временем задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Данный параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания. При этом для групп с легкой и среднетяжелой степенью была выявлена взаимосвязь с длительностью пребывания для ПВ, а в группе с тяжелой — для  $T_{tag}$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование теста тромбодинамики в комплексе со стандартными методами расширяет возможности лабораторной диагностики и спо-

собствует большему пониманию процессов, происходящих в свертывающей системе крови у больных COVID-19. В перспективе тест тромбодинамики может быть рекомендован в качестве потенциального метода для персонализированного подхода у пациентов с COVID-19 при венозных тромбоэмболических осложнениях, включая тромбоэмболию легочной артерии, и других проявлений диссеминированного и локализованного внутрисосудистого свертывания, а также с развитием коагулопатии потребления на фоне антитромботической терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Л.В. Кречетова, И.С. Спиридонов, Ф.И. Атауллаханов, А.Г. Румянцев, Н.В. Долгушина — концепция и дизайн исследования; Р.М. Есаян, Т.Ю. Гаврилова, И.Ф. Козаченко, О.С. Безнощенко, М.И. Маркелов, Н.А. Хачатрян, Д.Ю. Нечипуренко, Е.А. Береснева, Д.С. Кодацкий — сбор и обработка материала; Л.В. Кречетова, М.И. Маркелов, Д.Ю. Нечипуренко, Е.А. Береснева, М.А. Шпилюк — статистическая обработка данных; М.И. Маркелов, Л.В. Кречетова, Т.Ю. Иванец, М.А. Шпилюк — написание текста; Д.Н. Дегтярев, А.В. Пырегов, С.А. Городнова — редактирование.

**Author contribution.** L.V. Krechetova, I.S. Spiridonov, F.I. Ataulakhanov, A.G. Rumyantsev, N.V. Dolgushina — concept and design of the study; R.M. Yesayan, T.Yu. Gavrilova, I.F. Kozachenko, O.S. Beznoshchenko, M.I. Markelov, N.A. Khachatryan, D.Yu. Nechipurenko, E.A. Beresneva, D.S. Kodatskii — collection and processing of the material; L.V. Krechetova, M.I. Markelov, D.Yu. Nechipurenko, E.A. Beresneva, M.A. Shpilyuk — statistical data processing; M.I. Markelov, L.V. Krechetova, T.Yu. Ivanets, M.A. Shpilyuk — text writing; D.N. Degtyarev, A.V. Pyregov, S.A. Gorodnova — editing.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания 121020500102-4.

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the state task 121020500102-4.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817
2. Xie Y, Wang X, Yang P, et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2):e200067. doi: 10.1148/ryct.2020200067
3. Schmitt FC, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):19. doi: 10.1186/s13613-019-0499-6
4. Simundic AM, Bolenius K, Cadamuro J, et al. On behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) of the Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI) Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling v 1.1. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; June, 2018.
5. Маркелов М.И., Безнощенко О.С., Иванец Т.Ю., и др. Особенности системы плазменного гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 9. С. 138–144. [Markelov MI, Beznoshchenko OS, Ivanets TY, et al. Features of the plasma hemostasis system in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Obstetrics Gynecology.* 2020;(9):138–144. (In Russ).] doi: 10.18565/aig.2020.9.138-144
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6): 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
7. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, et al. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):281–286. doi: 10.1007/s11239-020-02130-7
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
11. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810
12. Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, Lu CM. Pocket guide or diagnostic tests. NY: McGraw-Hill; 2008. 512 p.
13. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228–232. doi: 10.1002/ajh.23599
14. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Москва, 2015. 72 с. [Ataullakhanov FI, Balandina AN, Vardanyan DM, et al. Application of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostasis system. Educational and methodological recommendations. Moscow; 2015. 72 p. (In Russ).]
15. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибeko А.М., и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018. Т. 17, № 4. С. 114–126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostatic disorders. *Issues of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics.* 2018;17(4):114–126. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
16. Lipets E, Vlasova O, Urnova E, et al. Circulating contact-pathwayactivating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e87692. doi: 10.1371/journal.pone.0087692
17. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных с COVID-19 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Т. 99, № 6. С. 62–73. [Bovt EA, Brazhnikova VA, Bulanov AY, et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis indicators in patients with COVID-19. *Pediatrics.* 2020;99(6):62–73. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Шпилюк Маргарита Александровна;**

адрес: Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

е-mail: tambovtsevamr@mail.ru; eLibrary SPIN: 9577-6802;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-7981>

Соавторы:

**Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н.;**

е-mail: l\_krechetova@oparina4.ru; eLibrary SPIN:1201-4297;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>

**Нечипуренко Дмитрий Юрьевич;**

е-mail: ne4ipur@gmail.com

**Безнощенко Ольга Сергеевна;**

е-mail: o\_beznoshchenko@oparina4.ru; eLibrary SPIN:2780-1056;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-8976>

**Береснева Евгения Александровна;**

е-mail: jeresneva@gmail.com

**Маркелов Михаил Игоревич;**

е-mail: m.markelov1994@mail.ru

## AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

**Margarita A. Shpilyuk;**

address: 4, akademika Oparina street, Moscow, 117997, Russia;

е-mail: tambovtsevamr@mail.ru; eLibrary SPIN: 9577-6802;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-7981>

Co-authors:

**Liubov V. Krechetova, MD, Dr. Sci. (Med.);**

е-mail: l\_krechetova@oparina4.ru; eLibrary SPIN:1201-4297;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>

**Dmitry Yu. Nechipurenko;**

е-mail: ne4ipur@gmail.com

**Olga S. Beznoshchenko;**

е-mail: o\_beznoshchenko@oparina4.ru; eLibrary SPIN:2780-1056;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-8976>

**Evgeniya A. Beresneva;**

е-mail: jeresneva@gmail.com

**Mikhail I. Markelov;**

е-mail: m.markelov1994@mail.ru

**Иванец Татьяна Юрьевна**, д.м.н.;  
e-mail: t\_ivanets@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 3103-6737;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

**Гаврилова Татьяна Юрьевна**, д.м.н.;  
e-mail: t\_qavrilova@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-4292>

**Козаченко Ирэна Феликсовна**, д.м.н.;  
e-mail: i\_kozachenko@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1822-9164>

**Есаян Роза Михайловна**, к.м.н.;  
e-mail: r\_esayan@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>

**Пырегов Алексей Викторович**, д.м.н., профессор;  
e-mail: a\_pyregov@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 5456-0224;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

**Хачатрян Нелли Артуровна**, к.м.н.;  
e-mail: n\_khachatryan@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6833-1787>

**Кодацкий Дмитрий Сергеевич**;  
e-mail: d\_kodatskiy@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9707-3473>

**Спиридонов Илья Сергеевич**;  
e-mail: ilia.s.spiridonov@gmail.com

**Долгушина Наталия Витальевна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 1725-9876

**Городнова Елена Александровна**, к.м.н.;  
e-mail: e\_gorodnova@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-4416>

**Атауллаханов Фазоил Иноятович**, д.б.н.,  
профессор, член-корр. РАН;  
e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 7250-0891;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

**Румянцев Александр Григорьевич**, д.м.н.,  
профессор, академик РАН;  
e-mail: alexrum47@mail.ru; eLibrary SPIN: 2227-6305

**Дегтярев Дмитрий Николаевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: d\_degtyarev@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 2309-4007;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

**Tatiana Yu. Ivanets**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: t\_ivanets@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 3103-6737;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

**Tatiana Yu. Gavrilova**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: t\_qavrilova@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-4292>

**Irena F. Kozachenko**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: i\_kozachenko@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1822-9164>

**Rosa M. Esayan**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: r\_esayan@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>

**Aleksei V. Pyregov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: a\_pyregov@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 5456-0224;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

**Nelly A. Khachatryan**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: n\_khachatryan@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6833-1787>

**Dmitrii S. Kodatskii**;  
e-mail: d\_kodatskiy@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9707-3473>

**Ilya S. Spiridonov**;  
e-mail: ilia.s.spiridonov@gmail.com

**Nataliya V. Dolgushina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 1725-9876

**Elena A. Gorodnova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: e\_gorodnova@oparina4.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-4416>

**Fazoil I. Ataullakhanov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor,  
Corresponding Member of the Russia Academy of  
Sciences; e-mail: ataullakhanov.fazly@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 7250-0891;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

**Alexander G. Rumyantsev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Academician of the Russian Academy of Sciences;  
e-mail: alexrum47@mail.ru; eLibrary SPIN: 2227-6305

**Dmitriy N. Degtyarev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: d\_degtyarev@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 2309-4007;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>