

На правах рукописи

БЕЗНОЩЕНКО

Ольга Сергеевна

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ
С COVID-19 В ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Иванец Татьяна Юрьевна

Официальные оппоненты:

Ройтман Евгений Витальевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России».

Тарасенко Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, заместитель директора Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины».

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. ул. Академика Чазова, д. 15А) и на сайте <https://cardioweb.ru/disunion/21.1.029.02>

Автореферат разослан « ___ » _____ 20 ____ г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. COVID-19 представляет собой системную инфекцию, которая оказывает значительное влияние на систему гемостаза. [Sayyadi M., 2023]. Нарушения свёртываемости крови лежат в основе таких серьёзных осложнений, как острое повреждение лёгких, полиорганная недостаточность [Tuculeanu G., 2023], тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и венозная тромбоэмболия (ВТЭ) [Angelini D.E., 2022; Ghasab N.S., 2022]. При COVID-19-ассоциированной коагулопатии частота тромботических осложнений (ТО) выше, чем при сепсис-индуцированной (SIC) коагулопатии или синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) [Colling M.E., 2020]. Риск ТО высок не только у пациентов с COVID-19 тяжёлой степени, но и у пациентов средней степени тяжести [Middeldorp S., 2020], несмотря на применение антикоагулянтной терапии [Llitjos J.F., 2020]. Помимо ТО, в качестве причины летальных исходов у пациентов с COVID-19 рассматривается развитие тромботической микроангиопатий (ТМА) [Makatsariya A. D., 2020; Angelini D., 2022]. Вирус SARS-CoV-2 поражает лёгкие, вызывая пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), однако степень тяжести и исход заболевания определяют внелёгочные осложнения [Zheng K.I., 2021].

Каждый десятый случай острого COVID-19 приводит к развитию постковидного синдрома «Long-COVID», патофизиологический механизм которого включает скрытую персистенцию вируса, нарушение регуляции иммунитета и аутоиммунитет, эндотелиальную дисфункцию, а также активацию коагуляции [Castanares-Zapatero D., 2022].

Для описания изменений системы гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, Iba T. был введён термин COVID-19-ассоциированная коагулопатия (CAC) [Iba T., 2021]. Патогенез CAC обусловлен тесной взаимосвязью иммунного ответа и системы свёртывания крови, явлениями иммунотромбоза и тромбовоспаления [Alnima T., 2022]. Нарушения в системе гемостаза затрагивают прокоагулянтное и фибринолитическое звено, включают дисфункцию тромбоцитов и эндотелия [Chowdary P., 2022; Devreese K.M.J., 2021]. Фенотип

САС имеет сходство с ДВС, SIC и тромботической тромбопенической пурпурой (ТТП), но детально не охарактеризован [Lorini F., 2021]. Коагулопатия при COVID-19 имеет протромботический фенотип и не провоцирует кровотечения [Zhou X., 2021]. Лабораторные признаки САС: увеличение уровня D-димера, фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда, а также удлинение ПВ и АЧТВ [Luo H., 2021]. Нарушения гемостаза могут наблюдаться даже через год после выздоровления от COVID-19 независимо от степени тяжести перенесённой инфекции [Turner S., 2023].

Анализ имеющихся данных определяет необходимость поиска лабораторных маркеров, позволяющих своевременно диагностировать COVID-19 – ассоциированную коагулопатию и выявлять нарушения системы гемостаза после перенесённого COVID-19.

Цель исследования. Изучить состояние системы гемостаза при COVID-19 различной степени тяжести во время заболевания и в периоде реконвалесценции с использованием стандартных и интегральных методов оценки коагуляции.

Задачи исследования.

1. Оценить параметры плазменного гемостаза у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести во время заболевания и в период реконвалесценции с помощью коагулометрических методов.
2. Охарактеризовать состояние системы свёртывания крови у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести во время заболевания и в период реконвалесценции с использованием метода тромбоэластометрии.
3. Определить эндогенный потенциал тромбина у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести, с учётом условий наблюдения (амбулаторно или стационарно) во время заболевания с помощью теста генерации тромбина.
4. Изучить маркёры эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести во время заболевания и в период реконвалесценции.
5. На основании полученных данных усовершенствовать схему лабораторного исследования параметров системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в период заболевания и реконвалесценции с целью выявления пациентов с высоким риском

тромботических осложнений.

Научная новизна. На основании анализа параметров системы гемостаза, полученных коагулометрическими и интегральными методами, а также маркеров сосудистой дисфункции, проведена комплексная оценка состояния системы свёртывания крови у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести в период заболевания и выявлены особенности коагулопатии, ассоциированной с COVID-19. Впервые охарактеризованы параметры системы свёртывания и эндотелиальная функция у реконвалесцентов, перенёсших COVID-19 разной степени тяжести, и установлено, что состояние системы гемостаза зависит от степени тяжести перенесённого инфекционного процесса.

Практическая значимость. На основании результатов исследования системы гемостаза у пациентов с COVID-19 определены лабораторные параметры, характеризующие особенности COVID-19 – ассоциированной коагулопатии в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. Концентрация фибриногена, vWF и D-димера, а также ПВ, МНО, протромбин по Квику и соотношение vWF:RC₀/ADAMTS-13:Act значимо различаются у больных COVID-19 разной степени тяжести. Установлено, что в период реконвалесценции параметрами, отражающими сохраняющуюся активацию внутрисосудистого свёртывания и эндотелиальную дисфункцию, которая зависела от степени тяжести перенесённой кароновиральной инфекции, являются D-димер, угол α_{EXTEM} , INTEM , $\text{TPI}_{\text{EXTEM}}$, INTEM , $\text{CFT}_{\text{INTEM}}$, $A_{10} \text{ FIBTEM}$, INTEM , $A_{20} \text{ FIBTEM}$, INTEM , $\text{MCF}_{\text{INTEM}}$, vWF:RC₀/ADAMTS-13:Act.

С учётом полученных данных усовершенствована схема лабораторного исследования параметров системы гемостаза у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции, с целью выявления пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

1. COVID-19 – ассоциированная коагулопатия характеризуется гиперкоагуляцией, активацией внутрисосудистого свёртывания и фибринолиза, истощением факторов протромбинового комплекса, образованием сгустков

высокой плотности за счёт повышения функциональной активности фибриногена и тромбоцитов. В период заболевания выраженность нарушений гемостаза зависит от степени тяжести COVID-19. В периоде реконвалесценции нарушения гемостаза сохраняются у пациентов, перенёсших COVID-19 в тяжёлой форме.

2. Эндогенный потенциал тромбина в период заболевания зависит от степени тяжести COVID-19 и значения анти-Ха активности. У амбулаторных пациентов высокий эндогенный потенциал тромбина обусловлен отсутствием антикоагулянтной терапии, у стационарных пациентов – неполным ингибированием избытка тромбина.

3. В период заболевания у пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени наблюдается эндотелиопатия, которая характеризуется дисбалансом между vWF и ADAMTS-13. В периоде реконвалесценции у пациентов, перенёсших тяжёлую форму COVID-19, дисфункция эндотелия прогрессирует.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре анестезиологии и реаниматологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в исследовательской работе заключений и выводов обеспечена репрезентативным объёмом выборки пациентов, включённых в исследование; соблюдением требований к выполнению всех этапов лабораторных исследований; выбором методов статистической обработки данных. Результаты исследования представлены автором лично на российских конгрессах и международных конференциях.

Апробация диссертационной работы состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 30 августа 2023 года. Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в выборе методов исследования. Лабораторные исследования, обработка биоматериала,

составление электронных баз данных, статистическая обработка результатов, анализ и обобщение материала выполнены автором лично.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, включая 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 1 статья в международном журнале, 1 патент, 2 тезисов на международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 122 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 210 источников. Работа содержит 19 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Центр) и ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», было одобрено этическими комитетами соответствующих учреждений. В соответствии с поставленными задачами в исследование был включён 141 пациент из них 50 наблюдались амбулаторно; 91 пациент – стационарно. В исследовании не было зафиксировано ТО и летальных исходов. Получение отрицательного результата теста ПЦР на SARS-CoV-2 считалось моментом выздоровления.

Испытуемые обследовались дважды: **в период заболевания (точка 1)** – в день обращения за медицинской помощью (амбулаторное наблюдение) или в день госпитализации (стационарное наблюдение); **в период реконвалесценции (точка 2)** – в течение 7 суток после выздоровления (амбулаторное наблюдение) или в день выписки (стационарное наблюдение). **Критерии включения:** возраст более 18 лет, подтверждённый диагноз COVID-19 (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2), подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** необходимость проведения хирургического

вмешательства во время госпитализации по поводу COVID-19, отказ пациента от продолжения участия в исследовании, нарушение протокола исследования.

Для решения 1, 2, 4-й задачи пациенты были стратифицированы на группы по степени тяжести согласно «Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Версия 9)» (Рисунок 1).

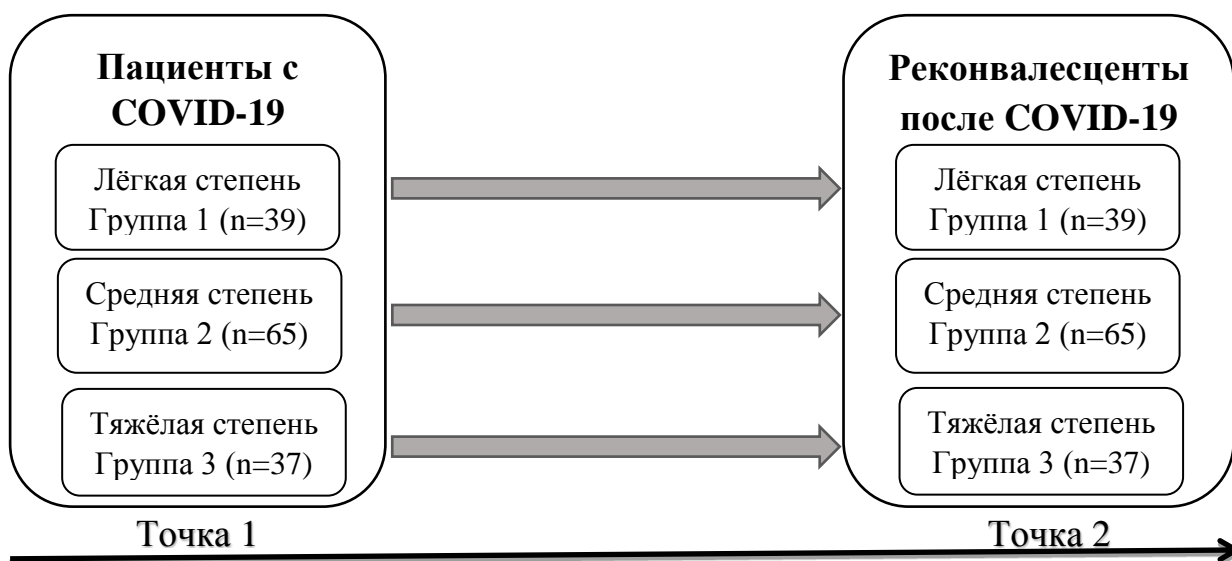


Рисунок 1. – Дизайн исследования для задач 1, 2, 4

Для решения 3-й задачи пациенты с COVID-19 средней степени тяжести были разделены на подгруппы в зависимости от условий наблюдения (Рисунок 2).

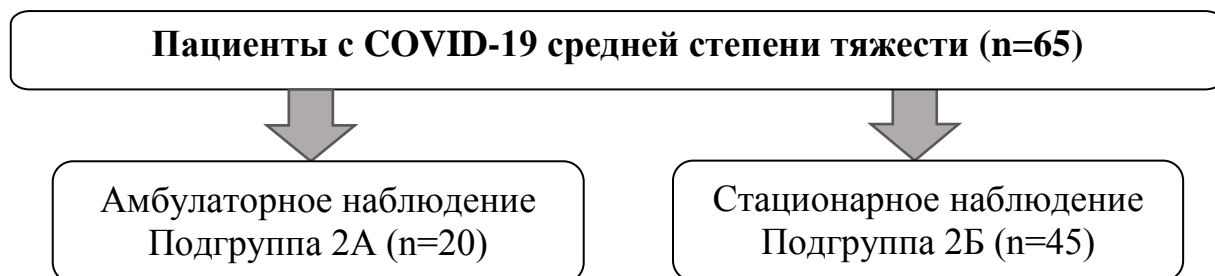


Рисунок 2. – Дизайн исследования для задачи 3

В качестве материала использовались образцы венозной крови, полученные из периферической вены с помощью закрытых вакуумных систем для взятия

крови (Sarstedt, Германия) с активатором свёртывания, цитратом натрия 106 мМ (3,2%) и ЭДТА в зависимости от вида исследования. Лабораторные исследования проводили на базе лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Показатели плазменного звена гемостаза оценивали с помощью автоматического коагулометра ACLTOP 700 (Instrumentation Laboratory, США), используя реагенты HemosIL (Италия). Интегральные показатели гемостаза (NATEM, EXTEM, INTEM, FIBTEM) были получены методом тромбоэластометрии с помощью тромбоэластометра ROTEM delta (Tem Innovations GmbH, Германия) и автоматизированным методом оценки динамики образования и инактивации тромбина «ETP INNOVANCE®» на анализаторе SIEMENS BCS XP (Siemens-Healthcare Diagnostics, Германия). Определение антигена и активности ADAMTS-13 проводили с использованием наборов для иммуноферментного анализа «TECHNOZYM ADAMTS-13 Antigen» и «TECHNOZYM ADAMTS-13 Activity» соответственно (Technoclone GmbH, Австрия). Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Office Excel, MedCalc® Software (версия 14.8.1) и Statistica for Windows (версия 10). Категориальные данные анализировали, используя тест χ^2 . Количественные данные анализировали, определяя вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова): при нормальном распределении вычисляли $M \pm Sd$, t-тест – сравнение 2-х групп, ANOVA – сравнение 3-х групп, тест Мак-Немара – сравнение связанных данных в одной группе; при ненормальном распределении вычисляли медианы с интерквартильным размахом (Q25-Q75), тест Манна-Уитни – сравнение 2-х групп, тест Краскела-Уоллеса – сравнение 3-х групп, критерий Уилкоксона – связанных данных в одной группе. Корреляционный анализ проводили, используя непараметрический критерий Спирмена. Пороговые значения тестов определяли с помощью ROC-анализа. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов с COVID-19 представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 разной степени тяжести

| Параметр | | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | P-уровень |
|--|---------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|
| Пол | мужчины | 7 (17,9 %) | 24 (36,9 %) | 22 (59,5 %) | 0,0009*** |
| | женщины | 32 (82,1 %) | 41 (63,1 %) | 15 (40,5 %) | |
| Возраст, лет | | 38 (34 – 54) | 60 (43 – 78) | 63 (53-71) | 0,0001** |
| Возраст ≥ 56 лет | | 8 (20,5%) | 41 (63,1 %) | 25 (67,6 %) | <0,0001*** |
| ИМТ, кг/м ² | | 25,2 \pm 4,4 | 27,4 \pm 6,2 | 29,1 \pm 5,3 | 0,0092* |
| Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м ² | | 19 (48,7 %) | 34 (52,3 %) | 29 (78,4 %) | 0,0138*** |
| Длительность лечения, сут. | | 7,4 \pm 5,1 | 12,1 \pm 10,4 | 30,0 \pm 7,4 | 0,0026*** |

Примечание: *M \pm Sd, ANOVA; ** Me, (Q25-Q75), тест Краскела-Уоллиса; *** абс (%), χ^2 -тест

Уровень фибриногена зависел от степени тяжести COVID-19 и был выше у пациентов группы 3 в обеих точках исследования. Гиперкоагуляция отражала степень воспалительного ответа [Vi X., 2020)], поскольку стимулятором прокоагулянтов (фибриноген, фактор VIII) является провоспалительный цитокин IL-6 [Shi C, 2020]. В периоде реконвалесценции во всех группах отмечалось снижение уровня фибриногена (Рисунок 3).

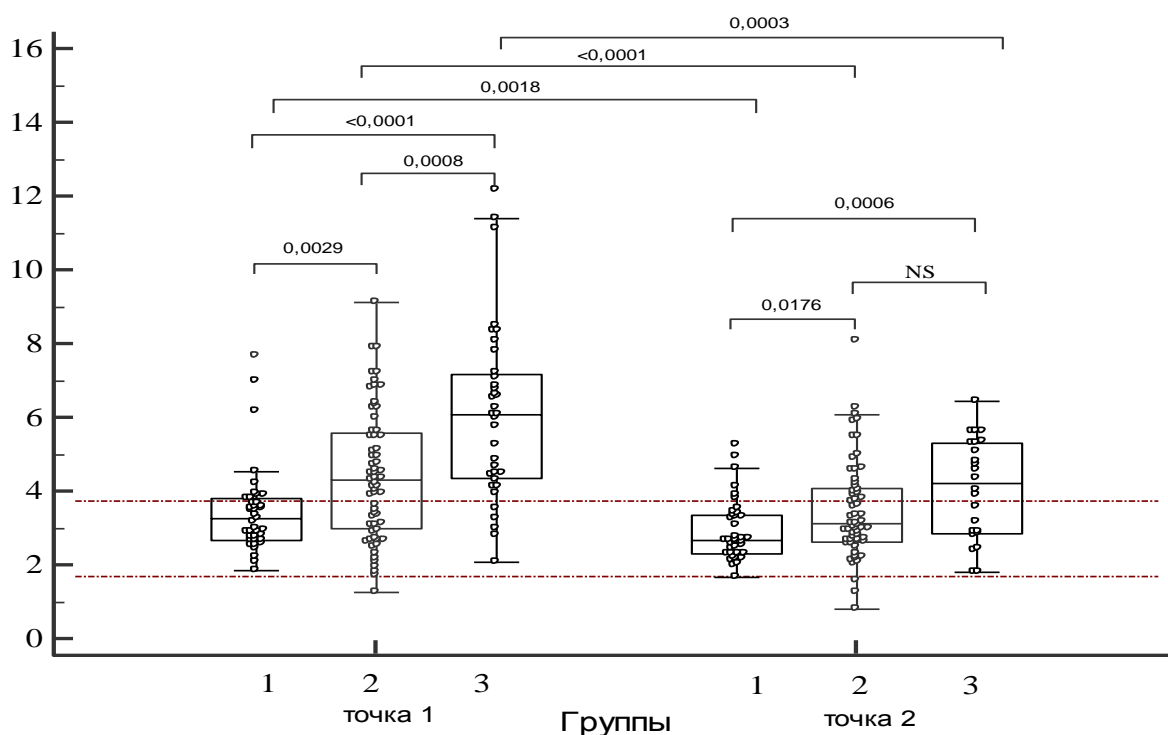


Рисунок 3. – Динамика изменения уровня фибриногена у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

Уровень факторов протромбинового комплекса снижался пропорционально степени тяжести. В период реконвалесценции (точка 2) показатели плазменного гемостаза нормализовались у всех пациентов (Таблица 2).

Таблица 2. – Параметры плазменного гемостаза у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

| Параметры, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|----------------------------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| ПВ, сек., (11-16) | 1 | 11,9 (11,4- 12,2) | 12,9 (12,3- 13,8) | 14,1 (12,9- 14,9) | <0,0001 ^{&} |
| | 2 | 11,7 (11,3-12,2) | 12,4 (11,6-13,5) | 13,2 (12,0-13,8) | 0,0015 ^{*,**} |
| | | #P=0,8447 | #P=0,0022 | #P=0,0597 | |
| Протромбин по Квику, %, (77-125) | 1 | 94,0 (86,0-99,0) | 81,0 (73,0-91,0) | 70,0 (65,0-84,0) | <0,0001 ^{&} |
| | 2 | 99,0 (92,0-107,0) | 89,0 (77,5-102,0) | 80,5 (73,0-95,5) | 0,0011 ^{*,**} |
| | | #P=0,0353 | #P=0,0002 | #P=0,0734 | |
| АЧТВ, сек., (20-38) | 1 | 32,3 (30,4-35,0) | 31,3 (29,0-34,2) | 33,6 (28,7-35,4) | 0,1468 |
| | 2 | 30,5 (29,1-32,6) | 29,5 (26,9-32,5) | 34,3 (28,7-35,3) | 0,0201 ^{***} |
| | | #P=0,0027 | #P=0,0095 | #P=0,9934 | |

Примечание: Me (Q25-Q75); # динамика показателя; межгрупповое сравнение: * - 1 и 2 групп, ** - 1 и 3 групп, *** - 2 и 3, [&] всех групп

Снижение активности естественных антикоагулянтов характерно для COVID-19-ассоциированной коагулопатии [Zhang Y., 2020]. По нашим данным, активность ПС и АТ не зависела от степени тяжести COVID-19 (Таблица 3).

Таблица 3. – Активность естественных антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

| Параметры, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|--------------------------|-------|----------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| Антитромбин, %, (83-125) | 1 | 94,9 (89,7-103,9) | 89 (79,6-98,2) | 94,3 (83,6-105,7) | 0,0437 [*] |
| | 2 | 91,4 (83,5-97) | 91,6 (83,7-100) | 89,8 (76,5-103,5) | 0,9193 |
| | | #P=0,0075 | #P=0,7967 | #P=0,4264 | |

| Параметры, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|-------------------------|-------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|
| Протеин С, %, (70-140) | 1 | 101,5 (94,1-113) | 98,1 (78,3-113,5) | 90,8 (70,7-103,3) | 0,0295*,** |
| | 2 | 108 (95,2-120,5) | 118,4 (99-134,4) | 128 (103,1-137,8) | 0,0521 |
| | | #P=0,1490 | #P<0,0001 | #P=0,0002 | |

Примечание: Me (Q25-Q75); # динамика показателя; межгрупповое сравнение: * - 1 и 2 групп, ** - 1 и 3 групп, *** - 2 и 3, & всех групп

При COVID-19 гиперкоагуляция способствует активации фибринолиза, вызывая повышение D-димера [Marchandot B., 2020]. В период заболевания уровень D-димера зависел от степени тяжести COVID-19. В динамике уровень D-димера снижался у пациентов группы 1, тогда как в группе 3 отмечалось его повышение (Рисунок 4), несмотря на проводимую комплексную терапию.

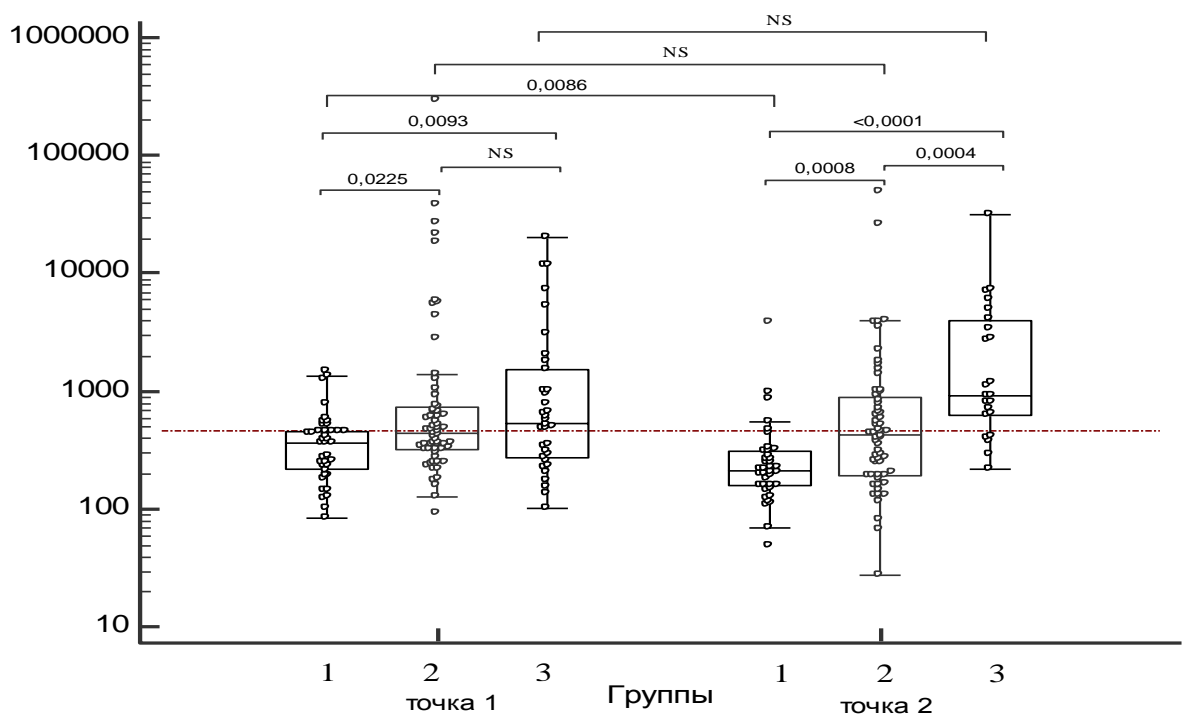


Рисунок 4. – Динамика уровня D-димера у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

У пациентов с COVID-19 повышение D-димера обусловлено избыточным образованием тромбина и эндотелиитом [Varga Z., 2020]. Широкий диапазон значений D-димера в пределах одной группы, обусловлен индивидуальными особенностями состояния эндотелия до инфицирования SARS-CoV-2 [Sean X.,

2020]. У пациентов, перенёсших COVID-19 в средней и тяжёлой степени, была выявлена высокая концентрация D-димера в периоде реконвалесценции, что является признаком активации коагуляции и дисфункции эндотелия.

Сокращение времени образования сгустка (CFT_{EXTM}) в группе 3 по сравнению с группой 1 и 2, указывало на ускоренную полимеризацию фибрина и увеличения функциональной активности тромбоцитов в обеих точках наблюдения. У пациентов группы 3 максимальная плотность сгустка (MCF_{EXTM}) в обеих точках исследования превышала 68 мм, что свидетельствовало о гиперкоагуляции, активации тромбоцитов и повышенном риске развития тромбоза [Görlinger K., 2020]. Кроме того, у пациентов группы 3 индекс тромботического потенциала (TP_{EXTM}) был выше в обеих точках исследования, в динамике снижения TP_{EXTM} не происходило, что свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях гемостаза в периоде реконвалесценции (Таблица 4).

Таблица 4. – Параметры теста EXTEM у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

| Показатель, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|-------------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| СТ, сек., (38-79) | 1 | 67 (62-73) | 79,9 (67-106) | 81 (70,5-106,8) | <0,0001 ^{*,**} |
| | 2 | 85 (71-97) | 82 (70-106) | 77 (74-86) | 0,7192 |
| | | #P<0,0001 | #P=0,6608 | #P=0,2946 | |
| CFT, сек., (34-159) | 1 | 77 (67,5-91,8) | 70 (62-86,5) | 57 (50,5-72) | 0,0043 ^{**,***} |
| | 2 | 80 (65-95) | 68,5 (57-88) | 58 (44-64,5) | 0,0010 ^{**,***} |
| | | #P=0,9531 | #P=0,8044 | #P=0,3328 | |
| Угол α, %, (64-79) | 1 | 75 (72-77) | 76 (73-78) | 78 (76-80) | 0,0043 ^{**,***} |
| | 2 | 74 (71-77) | 76,5 (73-79) | 78 (78-82) | 0,0006 ^{&} |
| | | #P=0,7566 | #P=0,7809 | #P=0,4855 | |
| A ₁₀ , мм, (43-65) | 1 | 59 (53,3-60,8) | 60,5 (56-66) | 64 (58,5-70,5) | 0,0074 ^{*,**} |
| | 2 | 58,5 (53-64) | 60 (55-66) | 64 (58,5-70,5) | 0,0054 ^{**,***} |
| | | #P=0,9491 | #P=0,8167 | #P=0,5141 | |
| A ₂₀ , мм, (55-72) | 1 | 64 (59,3-66) | 66 (62-71) | 70 (62,8-73,3) | 0,0131 ^{*,**} |
| | 2 | 64 (60-68) | 66 (63-71) | 69 (65-74,8) | 0,0065 ^{**,***} |
| | | #P=0,7683 | #P=0,9249 | #P=0,5398 | |
| MCF, мм, (50-72) | 1 | 65 (60-67) | 66 (62-72) | 70 (66,3-73,3) | 0,0162 ^{*,**} |
| | 2 | 64,5 (60-69) | 67,5 (64-71) | 70 (66,3-74,7) | 0,0031 ^{*,**} |

| Показатель, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|--------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| | | #P=0,8328 | #P=0,5319 | #P=0,4883 | |
| ТPI, у.е., (19-131) | 1 | 74,5 (52-86) | 87 (59,8-135) | 126 (75-154) | 0,0084 ^{*,**} |
| | 2 | 71,5 (46-104) | 86 (61,5-135,3) | 122 (92-182,8) | 0,0007 ^{&} |
| | | #P=0,9204 | #P=0,7217 | #P=0,4291 | |
| ML, %, (< 15) | 1 | 6 (3,3-9) | 6 (4-11) | 7 (2,8-9,3) | 0,8242 |
| | 2 | 5 (3-9) | 4 (2-6) | 3 (2-4) | 0,0256 ^{*,**} |
| | | #P=0,4852 | #P=0,0004 | #P=0,0484 | |

Примечание: Me (Q25-Q75); # динамика показателя; межгрупповое сравнение: * - 1 и 2 групп, ** - 1 и 3 групп, *** - 2 и 3, & всех групп

В периоде заболевания функциональная (точка 1) активность фибриногена (MCF_{FIBTEM}) была больше в группах 2 и 3, чем в группе 1. В периоде реконвалесценции MCF_{FIBTEM} зависела от степени тяжести перенесенной инфекции. Плотность сгустка в группе 3 превышала референсный интервал (РИ). Активность фибринолиза (ML_{FIBTEM}) в точке 1 была больше у пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени (Таблица 5), что можно расценивать как ответную реакцию системы гемостаза на гиперкоагуляцию.

Таблица 5. – Параметры теста FIBTEM у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

| Показатель, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|--------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| MCF, мм, (10-25) | 1 | 18 (15,3-23,7) | 26 (18,5-35,5) | 29 (20-37,5) | 0,0001 ^{*,**} |
| | 2 | 17 (14-21) | 24 (18-30) | 28,1 (24,5-36) | <0,0001 ^{&} |
| | | #P=0,2865 | #P=0,1337 | #P=0,8588 | |
| ML, %, (< 9) | 1 | 0 (0-1) | 1 (0-4,5) | 1 (0-3,3) | 0,0232 ^{*,**} |
| | 2 | 0 (0-1) | 0 (0-3) | 0 (0-2,3) | 0,3781 |
| | | #P=0,7827 | #P=0,2770 | #P=0,1015 | |

Примечание: Me (Q25-Q75); # динамика показателя; межгрупповое сравнение: * - 1 и 2 групп, ** - 1 и 3 групп, *** - 2 и 3, & всех групп

Межгрупповой анализ параметров (AUC, C_{max}) теста генерации тромбина (ТГТ) у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести не показал отличий, но выявил тенденцию к снижению тромбина у пациентов группы 2 (Рисунок 5), что не согласовалось с данными плазменного гемостаза (Таблица 2) и тромбоэластометрии (Таблица 4).

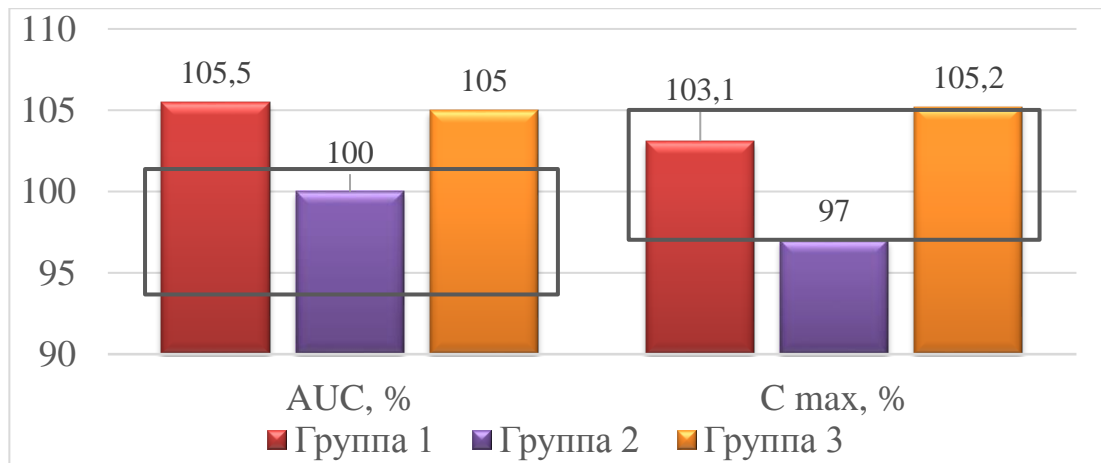


Рисунок 5. – Параметры теста генерации тромбина у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания

Поскольку пациенты группы 2 наблюдались в разных условиях, мы выделили подгруппы: 2А – амбулаторное (n=20) и 2Б – стационарное наблюдение (n=45). По результатам коагулометрических тестов у стационарных пациентов была гиперкоагуляция, снижение антикоагулянтов, повышение уровня vWF:Ag и D-димера (Таблица 6). Полученные данные свидетельствовали об отличии состояния системы гемостаза у пациентов одной, а именно средней степени тяжести, наблюдавшихся в разных условиях.

Таблица 6. – Параметры плазменного гемостаза у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, наблюдавшихся в разных условиях

| Показатель, ед. изм., РИ | Подгруппа 2А Амбулаторно (n=20) | Подгруппа 2Б Стационарно (n=45) | Р-значение |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------|
| Фибриноген, г/л, (1,7-3,7) | 3,15 (2,7-3,6) | 4,9 (4,3:5,6) | <0,0001 |
| ПВ, сек., (11,0-16,0) | 11,8 (11,6-12,4) | 13 (12,9-13,8) | <0,0001 |
| МНО, (0,8-1,2) | 1,05 (1,02-1,1) | 1,14 (1,1-1,2) | 0,0001 |
| Протромбин, %, (77-125) | 94,5 (83-97,8) | 81 (75-84) | 0,0019 |
| D-димер, мкг/л, (<450) | 326,5 (250,2-442,1) | 494 (392,9-663,6) | 0,0003 |
| Антитромбин, %, (83-125) | 97,3 (93-100) | 87,4 (79,7-92,7) | 0,0036 |
| Протеин С, %, (70-140) | 104,2 (98,8-117,1) | 92,4 (79,9-102,6) | 0,0069 |
| vWF:Ag, %, (42-176) | 180,5 (136,6-202,5) | 307,1 (527,5-377,8) | <0,0001 |
| Анти-Ха, ЕД/мл | 0,00 | 0,03 (0,01-0,26) | <0,0001 |

Парадоксально, но максимальная концентрация тромбина (C_{max}) была выше у амбулаторных пациентов (Таблица 7).

Таблица 7. – Параметры теста генерации тромбина у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, наблюдавшихся в разных условиях

| Показатель, ед. изм., РИ | Подгруппа 2А Амбулаторно (n=20) | Подгруппа 2Б Стационарно (n=45) | Р- значение |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| AUC,% от нормы, (94,6-101,4) | 99,5 (97:104,7) | 100 (88:104) | 0,3607 |
| C _{max} ,% от нормы, (97-105,4) | 105,5 (100,2:107,8) | 97 (88:102,2) | 0,0042 |

Поскольку параметры ТГТ зависят от концентрации гепарина [Depasse F., 2021], а при взятии крови не учитывалось время введения гепарина, мы исключили из анализа пациентов со значениями анти-Ха активности более 0,06 МЕ/мл. Затем повторно сравнили параметры ТГТ, учитывая степень тяжести COVID-19 и условия наблюдения пациентов. Эндогенный потенциал тромбина (AUC) в группе 1 был повышен, поскольку антикоагулянтная терапия проводилась лишь 4 (20%) пациентам, а в группе 3 – ингибирование тромбина происходило не полностью, несмотря на антикоагулянтную терапию, которую получали все пациенты этой группы, что свидетельствовало о резистентности к терапии. У пациентов средней степени тяжести, наблюдавшихся стационарно (подгруппа 2Б), концентрация тромбина (C_{max}) была ниже, чем у амбулаторных (подгруппа 2А), поскольку все пациенты подгруппы 2Б принимали гепарин, который полностью нейтрализовал избыток тромбина (Рисунок 6).

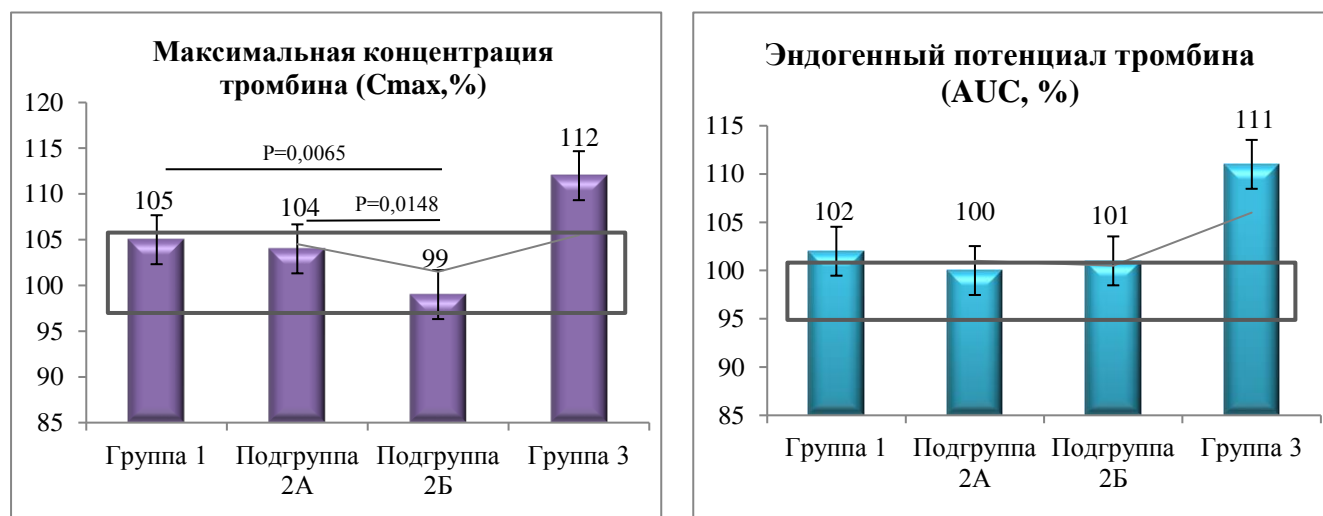


Рисунок 6. – Параметры теста генерации тромбина в плазме пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и анти-Ха активности менее 0,06 ЕД/мл

Тромбинемия у пациентов с COVID-19 способствует увеличению плотности сгустка ($МСF_{EXTEM}$, $МСF_{FIBTEM}$) и препятствует его своевременному лизису, что в отдельных случаях вызывает остановку фибринолиза, повышая риск ТО [Blasi A., 2020; Nougier C., 2020].

Уровень vWF:Ag у пациентов с COVID-19 (точка 1) зависел от степени тяжести. В динамике у пациентов группы 3 отмечалось увеличение vWF:Ag относительно исходного уровня, а в группе 1 – снижение (Таблица 8).

Таблица 8. – Динамика уровня и активности фактора Виллебранда у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

| Показатель, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|-----------------------------------|-------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| vWF:Ag, %, (42-176) | 1 | 141,8 (116,4-223,9) | 250,7 (193,7-379,2) | 328,5 (255,4-365,5) | <0,0001 ^{&} |
| | 2 | 128,1 (106,6-181,0) | 297,7 (208,0-441,3) | 372,5 (268,4-525,7) | <0,0001 ^{*,**} |
| | | [#] P=0,0027 | [#] P=0,2054 | [#] P=0,0273 | |
| vWF:RC ₀ , %, (48-240) | 1 | 116,6 (78,1-136,3) | 227,6 (133,9-358,5) | 260,0 (203,3-316,6) | <0,0001 ^{*,**} |
| | 2 | 117,9 (97,1-137,4) | 294,4 (142,9-431,0) | 393,7 (261,5-441,8) | <0,0001 ^{*,**} |
| | | [#] P=0,1224 | [#] P=0,0002 | [#] P=0,0075 | |

Примечание: Me (Q25-Q75); [#] динамика показателя; межгрупповое сравнение: * - 1 и 2 групп, ** - 1 и 3 групп, *** - 2 и 3, & всех групп

Повышение vWF способствует снижению ADAMTS-13, что в свою очередь, увеличивает количество vWF [Mobayen G., 2021]. В динамике антиген ADAMTS-13 снижался у пациентов с COVID-19 тяжёлой степени (P= 0,0002) (Таблица 9).

Таблица 9. – Антиген и активность ADAMTS-13 у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

| Показатель, ед. изм., РИ | Точка | Группа 1 (n = 39) | Группа 2 (n = 65) | Группа 3 (n = 37) | Р-уровень |
|-----------------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| ADAMTS-13:Ag, МЕД/мл, (0,41-1,41) | 1 | 0,83±0,22 | 0,75±0,26 | 0,70±0,3 | 0,1678 |
| | 2 | 0,78±0,22 | 0,73±0,29 | 0,46±0,23 | <0,0001 ^{*,**} |
| ADAMTS-13:Act, МЕД/мл, (0,4-1,3) | 1 | 1,02±0,18 | 0,89±0,20 | 0,89±0,23 | 0,0093 ^{*,**} |
| | 2 | 0,95±0,12 | 0,89±0,15 | 0,79±0,22 | 0,0007 ^{*,**} |

Примечание: M±Sd; межгрупповое сравнение: * - 1 и 2 групп, ** - 1 и 3 групп, *** - 2 и 3 групп

Снижение уровня антигена ADAMTS-13 (ниже РИ) чаще выявлялось у пациентов группы 2 и 3: 12 (18,5%) и 8 (21,6%) по сравнению с группой 1 (1 (2,6%)) ($P=0,0180$ и $P=0,0110$) соответственно. Мы впервые показали, что частота дефицита ADAMTS-13 у пациентов группы 3 к периоду реконвалесценции возрастает с 21,6% до 48,6% ($P= 0,0002$). Эндотелиопатия может определять степень выраженности симптомов «Long COVID-19» [Flaumenhaft R., 2022].

В прогнозе исхода COVID-19 не менее важным является соотношение $vWF/ADAMTS-13$, повышение которого создаёт условия, способствующие развитию вторичной микроангиопатии [Mei Z., 2021]. Мы установили, что соотношение $vWF:RCo/ADAMTS-13:Act$ было значимо больше у пациентов группы 2 и 3 как во время заболевания, так и в периоде реконвалесценции; соотношение $vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag$ было больше у пациентов группы 2 и 3 в точке 2 (Рисунок 7).

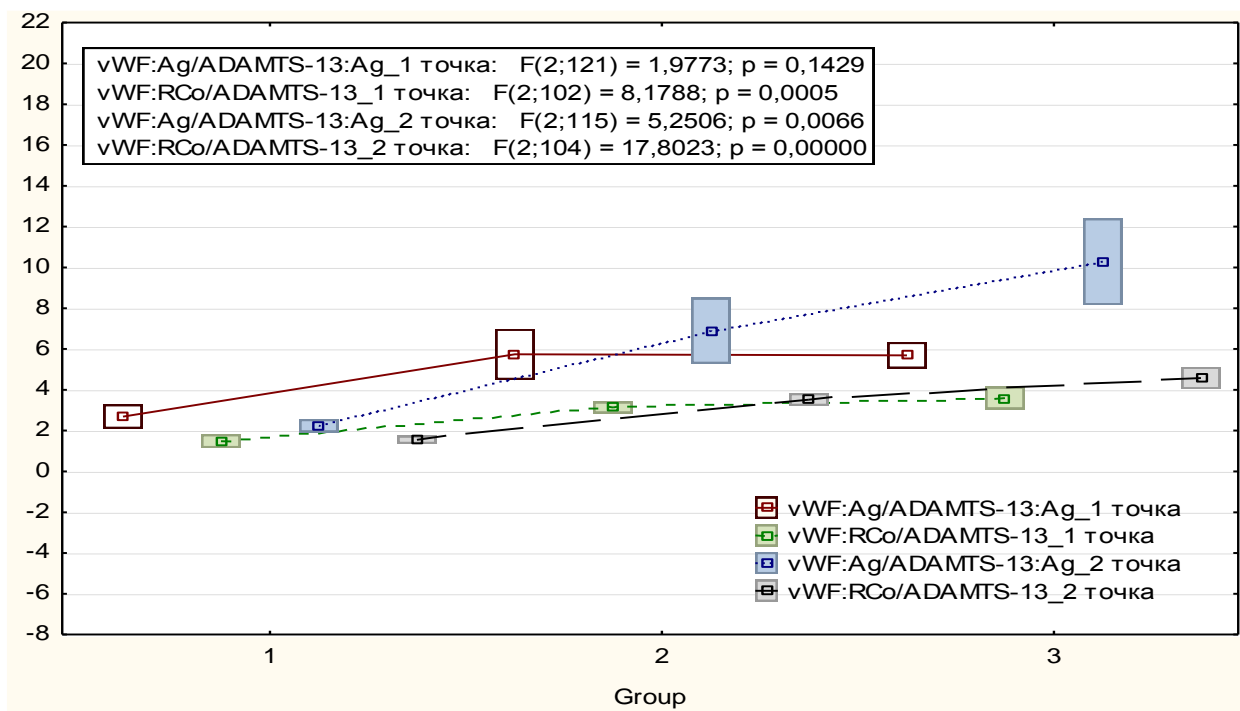


Рисунок 7. – Динамика соотношения уровня и активности $vWF/ADAMTS-13$ у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в период заболевания и реконвалесценции

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения: $vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag$ - 2,45 (AUC 0,74, Se 74,5%, Sp 70%) $P=0,033$, $vWF:RCo/ADAMTS-13:Act$ - 1,55 (AUC 0,83, Se 73,3%, Sp 90%) $P=0,0021$

отличающие пациентов с COVID-19 лёгкой степени от пациентов со средней и тяжёлой степенью COVID-19 в период заболевания.

Первоначально COVID-19 рассматривалось как заболевание, поражающее дыхательную систему. Однако научные данные и клинический опыт свидетельствует о том, что осложнения возникают вследствие проникновения вируса в системный кровоток, его диссеминации и поражения сосудистого эндотелия [Kuchler T., 2023]. Степень повреждения эндотелиальных клеток ассоциирована с тяжестью заболевания [Ward S., 2021] и выраженностью нарушений гемостаза у реконвалесцентов [Turner S., 2023]. На основании полученных данных мы усовершенствовали схему лабораторного исследования параметров системы гемостаза у пациентов с COVID-19, включив в неё параметры стандартных кагулометрических и интегральных методов, а также маркеры эндотелиальной дисфункции (Таблица 10). Использование данной схемы у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести позволит комплексно оценить состояние системы гемостаза, что будет способствовать выявлению пациентов высокого риска тромботических осложнений. У реконвалесцентов схема может использоваться для определения дальнейшей тактики наблюдения и терапии.

Таблица 10. – Схема исследования параметров системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в период заболевания и реконвалесценции

| | Лёгкая и средняя степень тяжести (амбулаторно) | Средняя степень тяжести (стационарно) | Тяжёлая степень |
|--------------------------------|---|--|--|
| Пациенты с COVID-19 | <p><i>Плазменный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фибриноген** • D-димер** <p>** 3-х кратное повышение</p> | <p><i>Плазменный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фибриноген • ПВ (МНО, протромбин) • D-димер • vWF:Ag <p><i>Тромбоцитарный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A10_{FIBTEM}, MCF_{FIBTEM} • ТPI_{EXTEM} <p><i>Эндотелиальная функция</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • vWF:RCo /ADAMTS-13:Act | <p><i>Плазменный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фибриноген • ПВ (МНО, протромбин) • D-димер • vWF:Ag <p><i>Тромбоцитарный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A10_{FIBTEM}, MCF_{FIBTEM} • ТPI_{EXTEM} <p><i>Эндотелиальная функция</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • vWF:RCo /ADAMTS-13:Act <p><i>Эффект антикоагулянтной терапии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Сmax |
| Реконвалесценты после COVID-19 | Лабораторный контроль не требуется | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Плазменный гемостаз</i> • D-димер • vWF:Ag • CT_{EXTEM} • <i>Тромбоцитарный гемостаз</i> • УГОЛ α_{EXTEM}, TPI_{EXTEM} | <p><i>Плазменный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фибриноген • ПВ (МНО, протромбин) • D-димер • vWF:Ag <p><i>Тромбоцитарный гемостаз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A_{10, 20 FIBTEM}, MCF_{FIBTEM} • TPI_{EXTEM} <p><i>Фибринолиз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ML_{EXTEM} <p><i>Эндотелиальная функция</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • vWF:RCo /ADAMTS-13:Act |
| | | Лабораторный контроль при выписке из стационара для определения дальнейшей тактики наблюдения и терапии | |

Примечание: жирным шрифтом выделены лабораторные параметры согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 9.

Выводы

1. Повышение концентрации и функциональной активности фибриногена, отражали гиперкоагуляцию, которая коррелировала со степенью тяжести COVID-19; у всех пациентов в период реконвалесценции наблюдалось снижение концентрации фибриногена относительно исходного уровня, при этом его функциональная активность у пациентов, перенёсших COVID-19 в тяжёлой форме, оставалась высокой.
2. В период заболевания состояние гемостаза характеризовалось активацией коагуляции с потреблением факторов внешнего пути свёртывания (продолгование ПВ, CT_{EXTM}) и повышением фибринолитической активности (ML_{FIBTEM}), которая способствовала увеличению уровня D-димера у пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени.
3. Показатель прочности сгустка MCF_{EXTM} и уровень фибриногена коррелировали во всех (1, 2 и 3) группах: $r = 0,52$, $r = 0,51$, $r = 0,61$, соответственно; однако зависимость прочности сгустка MCF_{EXTM} от количества тромбоцитов у пациентов в группах различалась: $r = 0,24$, $r = 0,48$, $r = 0,75$, увеличиваясь соответственно степени тяжести COVID-19, несмотря на отсутствие различий в количестве тромбоцитов.
4. Кинетика образования сгустка, характеризующаяся сокращением времени (SFT_{EXTM}), в группах пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени указывала на повышенное образование тромбина, функциональную активность тромбоцитов, а также ускоренную полимеризацию фибрина как в период заболевания, так и в период реконвалесценции. Индекс тромботического потенциала (TRI_{EXTM}) был больше у пациентов с COVID-19 тяжёлой степени во время заболевания и в периоде реконвалесценции.
5. Состояние системы гемостаза у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, наблюдавшихся в разных условиях (амбулаторно или стационарно), существенно отличалось, что свидетельствовало об особенностях COVID-ассоциированной коагулопатии у пациентов с одинаковой, а именно средней степенью тяжести. Стационарные пациенты (подгруппа 2Б) имели признаки

гиперкоагуляции, дефицита факторов протромбинового комплекса и повышение маркеров эндотелиального повреждения в отличие от амбулаторных пациентов (подгруппа 2А).

6. Максимальная концентрация тромбина (C_{max}) была больше у пациентов с COVID-19 лёгкой степени ввиду отсутствия антикоагулянтной терапии, а также у пациентов с COVID-19 тяжёлой степени ввиду резистентности к проводимой антикоагулянтной терапии.

7. У пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени в период заболевания и реконвалесценции отмечались признаки дисфункции и нарушения тромборезистентности эндотелия сосудов, о чем свидетельствовало увеличение уровня vWF, снижение металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови и, соответственно, повышение соотношения vWF:RCo/ADAMTS-13:Act.

Практические рекомендации

1. Параметры тромбоэластометрии (CFT, MCF и TPI) могут использоваться для оценки системы гемостаза у пациентов с COVID-19 и реконвалесцентов, получающих антикоагулянтную терапию.

2. Для определения эндогенного потенциала тромбина с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) предварительно необходимо определить антиХа-активность в образце крови, поскольку параметры теста (C_{max} и AUC) зависят от концентрации гепарина.

3. Значения соотношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag и vWF:RCo/ADAMTS-13:Act могут использоваться для оценки степени тяжести COVID-19. Пороговое значение соотношения vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag - 2,45, vWF:RCo/ADAMTS-13:Act – 1,55.

4. Предложена схема исследования системы гемостаза у пациентов с COVID-19 и реконвалесцентов, включающая параметры стандартных и интегральных методов, а также маркеров эндотелиальной дисфункции, которая может использоваться при синдромальной диагностике нарушений системы свёртывания крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Маркелов М.И. Особенности системы плазменного гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / М.И. Маркелов, **О.С. Безнощенко**, Т.Ю. Иванец и др. // **Акушерство и гинекология**. 2020. № 9. С. 138-144.
2. **Безнощенко О.С.** Частота выявления и длительность циркуляции волчаночного антикоагулянта у пациентов с COVID-19 / **О.С. Безнощенко**, М.А. Шпилюк, Т.Ю. Иванец и др. // **Российский иммунологический журнал**. 2021. Т. 24. № 3. С. 405-410.
3. Кречетова Л.В. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести / Л.В. Кречетова, Д.Ю. Нечипуренко, М.А. Шпилюк, **О.С. Безнощенко** и др. // **Клиническая практика**. 2021. Т. 12. № 4. С. 23-37.
4. Долгушина Н.В. Профиль антифосфолипидных антител и состояние системы комплемента у больных COVID-19 разной степени тяжести. / Н.В. Долгушина И.В. Менжинская, **О.С. Безнощенко** и др. // **Медицинская иммунология**. 2022; Т.24. № 2. С. 351-366.
5. Долгушина Н.В. Роль и место интегральных методов в диагностике нарушений системы гемостаза у больных COVID-19. / Н.В. Долгушина, М.А. Шпилюк, Т.Ю. Иванец, **Безнощенко О.С.** и др. // **Лабораторная служба**. 2022;11(4):7- 15.
6. Dolgushina N.V. VON WILLEBRAND FACTOR AND ADAMTS-13 ARE ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF COVID-19 DISEASE N.V. Dolgushina, E.A. Gorodnova, **O.S. Beznoshchenko** et al. // **Journal of Clinical Medicine**. 2022. Т. 11. № 14. P. 4006.
7. Fedorova T.A. Possibilities of the use of systemic ozone therapy in patients with COVID-19 infection. / T.A. Fedorova, E.M. Bakuridze, A.V. Pyregov, T.Yu. Gavrilova, I.F. Kozachenko, R.M. Yesayan, K.G. Khamidulina, N.A. Khachatryan, T.Yu. Ivanets, L.V. Krechetova, E.V. Inviyaeva, V.V. Vtorushina, **O.S. Beznoshchenko**, D.Yu. Nechipurenko, E.A. Beresneva // «Ozone Therapy Global Journal» (Spanish Journal of Ozone Therapy). ISSN:2659-8647 /30 May, 2022 | Volumen 12. Supplement p.5-6.
8. **Патент на изобретение** «Способ лабораторной диагностики тяжести COVID-19 по определению соотношения активности фактора Виллебранда и ADAMTS-13» №2774143 от 22 февраля 2022 года. Авторы: Долгушина Н.В., Городнова Е.А., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., **Безнощенко О.С.**, Менжинская И.В., Романов А.Ю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---|---|
| АТ – антитромбин | COVID-19 – COrona VIrus Disease 2019 (острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2) |
| АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время | C_{\max} – максимальная концентрация тромбина |
| ВТЭ – венозная тромбоэмболия | IL-6 – интерлейкин 6 |
| ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови | Long-COVID – постковидный синдром |
| ИМТ – индекс массы тела | SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| МНО – международное нормализованное отношение | SIC – сепсис-индуцированная коагулопатия (sepsis-induced coagulopathy) |
| ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром | Se – чувствительность |
| ПВ – протромбиновое время | Sp – специфичность |
| ПЦР – полимеразная цепная реакция | vWF – фактора Виллебранда |
| ПС – протеин С | vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда |
| РИ – референсный интервал | vWF:RCo – ристоцитин-кофакторная активность фактора Виллебранда |
| ТГТ – тест генерации тромбина | |
| ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии | |
| ТО – тромботические осложнения | |
| ТМА – тромботическая микроангиопатия | |
| ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура | |
| ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота | |
| ADAMTS-13 – дезинтегрин-подобная металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1, 13 | |
| ADAMTS-13:Ag – антиген ADAMTS-13 | |
| ADAMTS-13:Act – активность ADAMTS-13 | |
| AUC – эндогенный потенциал тромбина | |
| CAC – COVID19-ассоциированная коагулопатия | |