

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Матвиенко О.Ю.^{*}, Головина О.Г.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства, 191024, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Одним из осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является развитие венозных тромбоэмболических осложнений. В этой связи интерес представляют изменения системы гемостаза, сохраняющиеся в процессе выздоровления у больных, перенесших заболевание в легкой форме.

Цель: оценить состояние системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести.

Материалы и методы. Обследованы 39 человек, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести. Определяли следующие плазменные параметры системы гемостаза: индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбин по Квику, концентрацию фибриногена, активность фактора VIII, антитромбина III, протеина С, концентрации протеина S и D-димера, ристоцетин-кофакторную активность и концентрацию антигена фактора фон Виллебранда. Выполняли тест генерации тромбина.

Результаты. У лиц, перенесших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами было выявлено увеличение в плазме концентрации фибриногена, антигена фактора фон Виллебранда, D-димера, повышение активности антитромбина III, снижение чувствительности к тромбомодулину, повышение индекса коагуляции.

Заключение. Для больных, перенесших COVID-19, характерна прокоагулянтная направленность изменений плазменного гемостаза, сохраняющихся до 3-х месяцев после перенесенного заболевания. Необходимо учитывать состояние системы гемостаза даже у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Ключевые слова: гемостаз, COVID-19, генерация тромбина, антикоагулянты

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Матвиенко О.Ю., Головина О.Г. Состояние системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):390–397. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-390-397>

THE STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS AFTER MILD CORONAVIRUS INFECTION

Matvienko O.Yu.*, Golovina O.G.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. One of the complications of the new coronavirus infection (COVID-19) is the development of venous thromboembolic complications. In this regard, changes in the hemostasis system that persist in the process of recovery in patients who have had a mild form of the disease are of interest.

Aim. To evaluate plasma hemostasis in patients after mild coronavirus infection

Materials and methods. 39 patients after mild coronavirus infection were examined. The following parameters were assessed: APTT, PT, fibrinogen, factor VIII, von Willebrand factor, D-dimer, proteins C and S, and thrombin generation.

Results. In patients who underwent COVID-19, in comparison with healthy individuals, an increase in the plasma concentration of fibrinogen, von Willebrand factor antigen, and D-dimer was detected. Furthermore, increased activity of antithrombin III, decreased sensitivity to thrombomodulin, and an increase in the coagulation index were detected.

Conclusion. Patients who have undergone COVID-19 are characterized by a procoagulant orientation of changes in plasma hemostasis that persist up to 3 months after the disease. It is necessary to take into account the state of the hemostasis system even in patients who have undergone COVID-19 in mild form.

Key words: hemostasis, COVID-19, thrombin generation, anticoagulants

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Matvienko O.Yu, Golovina O.G. The state of hemostasis system in patients after mild coronavirus infection. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):390–397 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-390-397>

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, была обнаружена впервые в Китае в г. Ухань в 2019 г. и приобрела характер пандемии. Течение COVID-19 ассоциировано с развитием так называемого цитокинового шторма, при котором гиперпродукция цитокинов приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, нарушению регуляции сосудистого тонуса, повышению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию. Развивающееся генерализованное повреждение эндотелия, который теряет свои атромбогенные свойства, экспрессия тканевого фактора, активация клеток крови и снижение фибринолитической активности являются причиной гиперкоагуляционных изменений, сопровождающихся тромбообразованием в микроциркуляторном русле

[1, 2]. Термин «длительный COVID» начал широко использоваться с 2020 г. для описания различных симптомов, сохраняющихся либо проявляющихся через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2 независимо от вирусного статуса [3]. Проявления постковидного синдрома при сохранении дисбаланса в иммунологических показателях могут наблюдаться в течение 6 и более месяцев после перенесенного заболевания [4–6]. Постковидный синдром является самостоятельным диагнозом и включен в Международную классификацию болезней МКБ-10 с шифром U09.9 — состояние после COVID-19 [7]. Многие исследователи сходятся во мнении, что у каждого пятого человека есть симптомы, которые сохраняются в течение 5 недель, а у каждого десятого — в течение 12 недель

или дольше после острой стадии COVID-19 [8, 9]. Значительную часть постковидных проявлений в настоящее время связывают не с активностью вируса, а с аутоиммунными реакциями в отношении центральной и автономной нервной системы, сердечно-сосудистой и других систем организма [4]. Одним из грозных осложнений COVID-19, ведущим к увеличению летальности, является развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [10–12]. С целью коррекции нарушений системы гемостаза и профилактики ВТЭО широкое распространение приобрело назначение антикоагулянтных препаратов как на фоне острого течения заболевания, так и в период реконвалесценции [13]. В стационаре предпочтение отдают препаратам гепарина, а в амбулаторных условиях — прямым оральным антикоагулянтам в профилактических дозировках. Обоснованность назначения антикоагулянтной профилактики больным с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 не вызывает сомнений, тогда как у больных с легким течением заболевания остается дискуссионной [14, 15]. Большая часть исследований, посвященных нарушениям системы гемостаза, сосредоточена на обследовании больных с тяжелым и среднетяжелым течением в остром периоде новой коронавирусной инфекции. Однако, учитывая наличие длительно сохраняющихся симптомов и иммунологических нарушений у больных с различной тяжестью течения болезни, интерес представляют изменения системы гемостаза, сохраняющиеся в процессе выздоровления у больных, перенесших заболевание в легкой форме.

Цель настоящей работы — оценить состояния системы гемостаза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести.

Материалы и методы

Было обследовано 39 человек, 11 мужчин и 28 женщин в возрасте от 24 до 81 года (медиана возраста 45 лет), перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести. В исследование были включены больные с подтвержденными случаями заболевания, у которых был обнаружен положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Срок от перенесенного заболевания до момента проводимого обследования составлял от 1 до 3 мес. Значимых различий в показателях системы гемостаза у больных, обследованных через 1 и через 3 мес. после перенесенной инфекции, не отмечалось, поэтому они были объединены в одну группу. Частота встречаемости соматической патологии была невысокой. Гипертоническая болезнь и ожирение выявлены у 13 и 10% больных соответственно, у 5% больных были заболевания бронхолегочной системы, тромботических осложнений в анамнезе, на фоне COVID-19 и после перенесенного заболевания

не наблюдалось. Все больные не получали антитромботическую профилактику, только 2 человека принимали препараты, содержавшие ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты не назначали. Контрольную группу составили 68 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбин по Квику, концентрация фибриногена, активность фактора VIII (FVIII:AC), активность фактора фон Виллебранда (vWF:AC) и концентрация антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), а также активность антитромбина III (АТ), протеина С, концентрация свободного протеина S, проводили на автоматических коагулометрах серии «ACL» (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов «HemosIL» (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Тест генерации тромбина (ТГТ) с помощью метода калиброванной автоматизированной тромбографии выполняли на планшетном флуориметре «Fluoroscanner» (ThermoScientific, Финляндия) в бедной тромбоцитами плазме с добавлением тромбомодулина (ТМ+) или без такового (ТМ-) согласно методике, предложенной Н. Hemker [16–18]. В качестве триггера использовали «PPP-reagent ± ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокоагулянтных фосфолипидов — 4 мкМ. Добавление в реакционную смесь ТМ позволяет определить чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С. По результатам ТГТ оценивали количественные показатели: эндогенный тромбоновый потенциал (ЭТП), пиковое количество тромбина (Пик), а также время инициации образования тромбина. Чувствительность к ТМ (ЧТМ) рассчитывали как процент падения ЭТП и Пик при добавлении ТМ. Для упрощения оценки результатов исследования генерации тромбина определяли индекс коагуляции (ИК), который вычисляли по формуле (1), используя полученные показатели ТГТ:

$$\text{ИК} = \frac{\text{ЭТП (ТМ-)}}{\text{ЭТП (ТМ-)}_{\text{норм}} \times \text{ЧТМ (по ЭТП)}} \times 100 \%, \quad (1)$$

где ИК — индекс коагуляции, отражающий отношение про- и антикоагулянтов;

ЭТП (ТМ-), нмоль·мин — эндогенный потенциал тромбина больного, без добавления тромбомодулина;

ЭТП (ТМ-)норм, нмоль·мин — медиана эндогенного потенциала тромбина, без добавления тромбомодулина, в группе здоровых лиц;

ЧТМ (по ЭТП), % — процент падения эндогенного потенциала тромбина больного при добавлении тромбомодулина.

Индекс коагуляции позволяет определить соотношение про- и антикоагулянтов и оценить сохранность гемостатического баланса у обследуемого больного. Уменьшение индекса коагуляции указывает на сдвиг гемостатического баланса в сторону гипокоагуляции, повышение — на наличие гиперкоагуляционных изменений.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., США). Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Ввиду несимметричного распределения данных определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (МКИ). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены показатели, характеризующие состояние системы гемостаза в группе здоровых лиц и у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме.

У больных после перенесенной коронавирусной инфекции имели место выраженные отклонения исследованных параметров от одноименных значений у лиц в контрольной группе (табл. 1). Увеличение индекса АПТВ, протромбина по Квику, FVIII:С и concentra-

ции vWF:Ag, а также концентрации D-димера свидетельствовали о гиперкоагуляционной направленности изменений в системе гемостаза.

В таблице 2 приведены результаты определения активности антитромбина III, протеина С и свободного протеина S у больных в сравнении со здоровыми лицами.

При исследовании активности и концентраций естественных антикоагулянтов обнаружили у больных значимую активацию антитромбина III. В то же время активность протеина С и свободного протеина S не претерпели выраженных изменений относительно контрольной группы (табл. 2).

Результаты исследования ТГТ представлены в таблице 3.

Все показатели ТГТ, за исключением ЭТП (ТМ-), свидетельствовали о выраженных различиях между больными и здоровыми лицами (табл. 3).

Обсуждение

У многих больных, перенесших COVID-19, в течение длительного времени сохраняются нарушения системы гемостаза, которые могут стать причиной тромбоэмболических осложнений [19]. Исследования, в которых анализировались данные осложнения, посвящены в основном наблюдениям за больными, заболевание у которых протекало в тяжелой или среднетяжелой форме. Однако легкое

Таблица 1. Показатели коагулограммы в группе здоровых лиц и у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, Me (МКИ)
Table 1. Coagulation parameters in the control group and patients after mild COVID-19 (Me, IQR)

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group (n = 68)	Больные Patients (n = 39)
АПТВ/APTT	1,03 (0,99–1,07)	0,95 (0,90–1,05)*
ПТ/PT, %	93,4 (91,2–105,4)	103,0 (96,6–110,0)*
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,7 (2,5–2,9)	2,9 (2,5–3,4)
FVIII:AC, %	104,0 (85,0–130,0)	133,6 (104,9–170,1)*
vWF:AC, %	97,0 (84,7–110,0)	115,0 (75,0–145,0)
vWF:Ag, %	107,0 (95,2–133,5)	132,0 (116,0–178,5)*
D-димер, нг/мл / D dimer, ng/mL	54,0 (48,0–85,0)	100,0 (75,8–105,3)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПТ — протромбин по Квику, FVIII: AC — активность фактора VIII, vWF: AC — активность фактора фон Виллебранда, vWF: Ag — антиген фактора фон Виллебранда.

Notes: * — $p < 0,05$ difference between patients and controls, APTT — activated partial thromboplastin time, PT — Quick prothrombin test, FVIII: AC — factor VIII activity, vWF: AC — von Willebrand factor activity, vWF: Ag — von Willebrand factor antigen.

Таблица 2. Показатели активности естественных антикоагулянтов у здоровых лиц и больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, Me (МКИ)
Table 2. Indexes of anticoagulants in the control and patient groups after mild COVID-19 (Me, IQR)

Показатели Parameters	Контрольная группа / Control group (n = 68)	Больные / Patients (n = 39)
АТ, %	94,0 (81,5–105,5)	118,0 (109,3–120,5)*
ПС/PC, %	102,0 (89,5–114,3)	114,5 (109,5–119,5)
PS/PS, %	102,0 (86,0–109,0)	102,0 (100,3–120,3)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, АТ — антитромбин III, ПС — протеин С, PS — протеин S.

Notes: * — $p < 0,05$ difference between patients and controls, AT — antithrombin III, PC — protein C, PS — protein S.

Таблица 3. Показатели ТГТ у здоровых лиц и у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, Ме (МКИ)
Table 3. Parameters of thrombin generation in the control and patient groups after mild COVID-19, Me (IQR)

Показатели Parameters	Контрольная группа/Control group (n = 68)	Больные/Patients (n = 39)
Время инициации, мин / Lag, min	3,0 (2,0–4,0)	3,3 (2,8–3,9)*
ЭТП (ТМ-), нМ×мин / ETP (TM-), nM×min	1642,3 (1489,9–1777,0)	1577,9 (1372,2–1989,2)
Пик (ТМ-), нМ / Peak (TM-), nM	285,6 (265,5–311,8)	204,2 (168,4–256,8)*
ЧТМ (по ЭТП)/STM (ETP), %	52,9 (47,8–57,7)	37,0 (25,0–52,0)*
ЧТМ (по Пик)/STM (Peak), %	42,1 (36,2–47,0)	17,0 (7,0–25,0)*
ИК/CI	1,9 (1,3–2,5)	2,8 (2,1–4,1)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ЭТП — эндогенный тромбиновый потенциал, Пик — пиковое количество тромбина, ЧТМ — чувствительность к тромбомодулину, ИК — индекс коагуляции.

Notes: * — $p < 0.05$ difference between patients and controls, Lag — lag time, ETP — endogenous thrombin potential, Peak — peak thrombin, CI — coagulation index, STM — sensitivity to thrombomodulin.

течение новой коронавирусной инфекции также может сопровождаться выраженными изменениями системы свертывания крови, что подтверждают результаты настоящей работы. Снижение индекса АПТВ и повышение протромбина по Квику, сопровождавшиеся увеличением активности фактора VIII и содержания vWF:Ag, D-димера, свидетельствовали о наличии гиперкоагуляционных отклонений в состоянии системы гемостаза. При этом увеличение активности и концентрации белков острой фазы, таких как FVIII:C и vWF:Ag, указывало на сохранение реактивных изменений после перенесенного инфекционного процесса и являлось независимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений. Повышенная концентрация vWF:Ag является маркером дисфункции эндотелия [20]. Развитию эндотелиальной дисфункции сопутствует потеря атромбогенности сосудистой стенки, приводящая к прокоагулянтным изменениям в системе гемостаза, что способствует реализации ВТЭО [21]. Несмотря на значимые отличия исследованных показателей общей группы больных от параметров группы здоровых лиц, у основной части больных большинство полученных значений не выходило за границы референтных интервалов. В то же время значения vWF:Ag превышали верхнюю границу нормальных значений больше чем у половины больных, что свидетельствовало о дисфункции эндотелия даже после перенесенного в легкой форме заболевания. При этом у больных отмечалась некоторая активация системы естественных антикоагулянтов, вероятно, носившая компенсаторный характер. Значимое относительно контрольной группы повышение активности антитромбина III может свидетельствовать о протективном влиянии данных изменений.

Таким образом, у больных с легким течением заболевания в процессе реконвалесценции отмечалась активация системы свертывания крови, которая ассоциировалась с прокоагулянтными изменениями плазменного звена гемостаза и в то же время —

с увеличением деятельности системы естественных антикоагулянтов, проявившимся повышением активности антитромбина III. Выявленные особенности не позволяют однозначно судить о суммарном действии про- и антикоагулянтов и сделать вывод о наличии или отсутствии протромботических нарушений в системе гемостаза.

Перспективным для оценки общего гемостатического потенциала в данном случае является определение динамики генерации тромбина с помощью ТГТ, позволяющее охарактеризовать взаимодействие про- и антикоагулянтов. По результатам исследования ТГТ, время инициации, характеризующее появление следовых количеств тромбина после начала его образования, было увеличено у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. Данная особенность свидетельствует о влиянии эндогенных антикоагулянтов на начальные этапы процесса генерации тромбина. Продолжительность времени инициации в значительной мере определяется действием ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [22]. Возможно, именно TFPI способствует увеличению времени инициации, а также последующему ограничению процесса генерации тромбина, что проявляется как низкими значениями его пиковой концентрации, так и параметрами, характеризующими эндогенный потенциал образованного тромбина (ЭТП), который не отличался от нормальных показателей.

На первый взгляд обнаруженные отклонения могли бы свидетельствовать о наличии гипокоагуляции у обследованных больных. Однако данные изменения сопровождаются уменьшением чувствительности к тромбомодулину как по показателю ЭТП, так и по значению максимальной концентрации тромбина, что свидетельствует о недостаточном антикоагулянтном потенциале и является фактором риска тромбоэмболических осложнений. В то же время уменьшение чувствительности к тромбомодулину является косвенным признаком активации и/или дисфункции эндотелия, о чем также

свидетельствует высокая концентрация vWF:Ag. Обнаруженные особенности генерации тромбина у больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, отличаются разнонаправленными изменениями, которые, с одной стороны, указывают на гипокоагуляцию, а с другой — на риск развития тромбоэмболических осложнений.

Однозначное толкование полученных результатов возможно с помощью определения индекса коагуляции, который отражает степень сохранности гемостатического баланса. У обследованных больных обнаружено повышение индекса коагуляции по сравнению с группой здоровых лиц. Полученные параметры индекса коагуляции свидетельствуют о недостаточной, относительно прокоагулянтных изменений, эффективности общего антикоагулянтного потенциала, несмотря на выявленное увеличение активности антитромбина. Данная особенность является причиной нарушения гемостатического баланса, которое ассоциируется с развитием гиперкоагуляционного сдвига системы свертывания крови.

Несмотря на прокоагулянтные изменения гемостаза, у больных с легким течением COVID-19 не встречались тромботические осложнения, что, вероятно, обусловлено молодым возрастом и отсутствием у них значимой соматической патологии, что играет ведущую роль в реализации тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции. Наличие признаков эндотелиальной дисфункции может свидетельствовать о возможности использования препаратов с эндотелиопротективными свой-

ствами даже после перенесенной в легкой форме новой коронавирусной инфекции, что сейчас обсуждается некоторыми авторами [23, 24]. Особенно актуально и перспективно использование данных препаратов у больных с сердечно-сосудистой патологией. Выявление гиперкоагуляционных изменений у больных с легким течением заболевания может быть дополнительным основанием для рассмотрения персонифицированной антикоагулянтной профилактики при ситуациях высокого риска тромбоэмболических осложнений после перенесенного заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало наличие выраженных изменений системы гемостаза, сохраняющихся в течение не менее 3 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции легкой степени тяжести. Для обследованных больных, перенесших COVID-19, характерна прокоагулянтная направленность нарушений плазменного гемостаза, которая ассоциируется с повышением отдельных коагуляционных показателей, наличием эндотелиальной дисфункции, ростом индекса коагуляции. При этом отмечается компенсаторное увеличение активности антитромбина III, которое может иметь протективное значение для возникновения тромбоэмболических осложнений. Результаты выполненного анализа свидетельствуют о необходимости учитывать состояние системы гемостаза даже у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, в ситуациях высокого риска развития тромбоэмболических осложнений.

Литература

- 1 Nicolai L., Leunig. A., Brambs S. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020; 142 (12): 1176–89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- 2 Kipshidze N., Dangas G., White C.J., et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1–7. DOI: 10.1177/1076029620936776.
- 3 Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*. 2021;268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
- 4 Malkova A., I. Kudryavtsev I., Starshinova A., et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with asymptomatic/mild form. *Pathogens*. 2021; 10(11): 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
- 5 Wu J., Tang L., Ma Y., et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio*. 2021; 12(5): e01599–21. DOI: 10.1128/mBio.01599-21.
- 6 Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27(4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- 7 Всемирная организация здравоохранения. (1995). МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр: Том 1: Часть 2. Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/interMKB>
- 8 Baig A. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021; 93 (5): 2555–6. DOI: 10.1002/jmv.26624.

References

- 1 Nicolai L., Leunig. A., Brambs S. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020; 142(12): 1176–89. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
- 2 Kipshidze N., Dangas G., White C. J., et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1–7. DOI: 10.1177/1076029620936776.
- 3 Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid. *Social Science & Medicine*. 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
- 4 Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A., et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with asymptomatic/ mild form. *Pathogens*. 2021; 10(11): 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
- 5 Wu J., Tang L., Ma Y., et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio*. 2021; 12(5): e01599-21. DOI: 10.1128/mBio.01599-21.
- 6 Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med*. 2021; 27(4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- 7 World Health Organization. (1995). ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision: Volume 1: Part 2. World Health Organization (In Russian). <https://cr.minzdrav.gov.ru/interMKB>
- 8 Baig A. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021; 93 (5): 2555–6. DOI: 10.1002/jmv.26624.

- 9 Sudre C., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021; 27 (4): 626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
- 10 Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М. и др. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021; 1: 18–25. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957.
- 11 Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19. *Амбулаторная хирургия*. 2021; 18(2): 17–30. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2.
- 12 Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I., Minno M. N. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 763–71. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.
- 13 Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020; 2: 11–18. DOI: 10.25555/THR.2020.2.0913.
- 14 Oliveira G., Neves P., Oliveira H., et al. Rivaroxaban in outpatients with mild or moderate COVID-19: Rationale and design of the study CARE (CARE — Coalition COVID-19 Brazil VIII). *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(3): e20220431. DOI: 10.36660/abc.20220431.
- 15 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Mild COVID-19 and Impaired Blood Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Use of Anti-thrombotics? *Thromb Haemost*. 2022; 122(1): 123–30. DOI: 10.1055/a-1551-9911.
- 16 Hemker H., Dieri R., Smedt E., et al. Thrombin generation, a function test of the haemostatic — thrombotic system. *Thromb Haemost*. 2006; 96(5): 553–61.
- 17 Hemker H., Giestin P., Dieri R., et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15. DOI: 10.1159/000071636.
- 18 Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина — интегральный показатель системы свертывания крови. *Гематология и трансфузиология*. 2010; 55(2): 32–9.
- 19 Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобылянская В.А. и др. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 27(3): 30–6. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30.
- 20 Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16(1): 4–15. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- 21 Петрищев Н.Н., Халепов О.В., Вавиленкова Ю.А. и др. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19(3): 90–8. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
- 22 Dielis A. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(1): 125–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x.
- 23 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Effect of sulodexide on circulating blood cells in patients with mild COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(7): 1995. DOI: 10.3390/jcm11071995.
- 24 Charfeddine S., Ibnhadjamor H., Jdidi J., et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. eCollection 2022.
- 9 Orologas-Stavrou N., Politou M., Rousakis P., et al. Peripheral blood immune profiling of reconvalescent plasma donors reveals alterations in specific immune subpopulations even at 2 months post sars-cov-2 infection. *Viruses*. 2021; 13(1): 26. DOI: 10.3390/v13010026.
- 10 Roitman E.V., Vavilova T.V., Markin S.M., Kravtsov P.F. The realities of the anti-coagulant therapy using in COVID-19. *Thrombos, gemostas I Reologiya*. 2021; 1: 18–25 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2021.1.0957.
- 11 Lobastov K.V., Porembskaya O.Ya., Schastlivtsev I.V. The effectiveness and safety of the use of antithrombotic therapy in COVID-19. *Ambulatoynaya Chiriugiya*. 2021; 18(2): 17–30 (In Russian). DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2.
- 12 Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I., Minno M.N. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(7): 763–71. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.
- 13 Bulanov A.Yu., Roitman E.V. New coronavirus infection, hemostasis, and heparin dosing problems: It is important to say now. *Thrombos, gemostas I Reologiya*. 2020; 2: 11–8 (In Russian). DOI: 10.25555/THR.2020.2.0913.
- 14 Oliveira G., Neves P., Oliveira H., et al. Rivaroxaban in outpatients with mild or moderate COVID-19: Rationale and design of the study CARE (CARE — Coalition COVID-19 Brazil VIII). *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(3): e20220431. DOI: 10.36660/abc.20220431.
- 15 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Mild COVID-19 and Impaired Blood Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Use of Anti-thrombotics? *Thromb Haemost*. 2022; 122(1): 123–30. DOI: 10.1055/a-1551-9911.
- 16 Hemker H., Dieri R., Smedt E., et al. Thrombin generation, a function test of the haemostatic — thrombotic system. *Thromb and Haemost*. 2006; 96(5): 553–61.
- 17 Hemker H., Giestin P., Dieri R., et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15. DOI: 10.1159/000071636.
- 18 Namestnikov Yu. A. Thrombin generation test as an integral indicator of the blood clotting system status. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2010; 55(2): 32–9 (In Russian).
- 19 Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskaya V.A., et al. Assessment of hemostasis state in patients after new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxes. *Bulleten Meditsinskoi Nauki*. 2022; 27(3): 30–6 (In Russian). DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30.
- 20 Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regionarnoe krovoobraschenie I mikrocirculatsiya*. 2017; 16(1): 4–15 (In Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- 21 Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Y.A., et al. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regionarnoe krovoobraschenie I mikrocirculatsiya*. 2020; 19(3): 90–8 (In Russian). DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
- 22 Dielis A. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(1): 125–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x.
- 23 Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Effect of sulodexide on circulating blood cells in patients with mild COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11(7): 1995. DOI: 10.3390/jcm11071995.
- 24 Charfeddine S., Ibnhadjamor H., Jdidi J., et al. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 866113. DOI: 10.3389/fcvm.2022.866113. eCollection 2022.

Информация об авторах

Матвиенко Олеся Юрьевна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Головина Ольга Георгиевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.01.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Information about the authors

Olesya Yu. Matvienko* — Cand. Sci. (Med.), Leader researcher of Research Department of Hemostasis of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Olga G. Golovina — Cand. Sci. (Biol.), Leader researcher Research Department of Hemostasis of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

*** Corresponding author**

Received 10 Jan 2023

Accepted 18 Sep 2023