

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург

Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобылянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П.

Резюме: Высокая частота тромботических осложнений обусловила широкое применение антикоагулянтной профилактики у пациентов с COVID-19 как в остром периоде, так и после выздоровления. Оценка состояния системы гемостаза и эффективности антитромботической профилактики у пациентов с новой коронавирусной инфекцией является важной задачей. В исследование включено 77 пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме. 56% обследованных получали антикоагулянтную профилактику. У пациентов выявлены выраженные нарушения в системе гемостаза, которые сохраняются в течение длительного срока после выписки из стационара. Наличие эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтных изменений гемостаза не зависит от антикоагулянтной профилактики. Снижение эффективности системы протеина С отмечено у обследованных пациентов, не получающих антикоагулянты. Определение индекса коагуляции по параметрам генерации тромбина, подтвердило наличие гиперкоагуляции у пациентов, не получающих антикоагулянты, а у получающих выявило снижение коагуляционного потенциала, отражающее эффективность профилактики.

Ключевые слова: гемостаз, COVID-19, генерация тромбина, тромбомодулин, ПОАК.

ASSESSMENT OF HEMOSTASIS STATE IN PATIENTS AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION. EFFICIENCY OF ANTICOAGULANT PROPHYLAXES

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

Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskaya V.A., Smirnova O.A., Papayan L.P.

Summary: COVID-19 is associated with complications of thrombosis because these patients need anticoagulant prophylaxes. An important task is the evaluation of hemostasis status and the efficiency of anticoagulant prophylaxes. 77 patients were examined after severe and middle severe coronavirus infection. 56% of the patients received anticoagulant prophylaxis. Hypercoagulability and endothelial dysfunction persisted for a long time after the disease despite anticoagulant prophylaxis. The dysfunction of the anticoagulant protein C system was typical for patients without prophylaxes. The thrombin generation test showed hypercoagulability in patients without prophylaxe and a low level of thrombin in patients with prophylaxes.

Keywords: hemostasis, COVID-19, thrombin generation, thrombomodulin, DOACA

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Несмотря на увеличение доли случаев легкого течения заболевания и снижение числа госпитализаций, количество пациентов, переносящих заболевание в среднетяжелой и тяжелой форме с развитием осложнений, остается достаточно высоким. Известно, что новая коронавирусная инфекция сопровождается выраженными гиперкоагуляционными изменениями системы гемостаза, получившими специфическое название COVID-19-ассоциированной коагулопатии, провоцирующей развитие венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1, 2]. Частота тромбоза глубоких вен у больных, госпитализированных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 составляет около 13%, а тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) около 8%. Встречаемость ТЭЛА растет до 18% у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [3-4]. Высокая частота развития ВТЭО обусловила широкое применение антикоагулянтной профилактики у пациентов с COVID-19. В связи с тем, что повышенный риск ВТЭО может сохраняться и в периоде реконвалесценции, данная профилактика назначается не только во время госпи-

тализации, но и после выписки из стационара [5]. В амбулаторных условиях предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) в профилактических дозировках. Основная масса исследований, посвященных нарушениям системы гемостаза, сосредоточена на обследовании пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, однако большой интерес представляют также ее изменения, сохраняющиеся после перенесенного заболевания, и влияние на них назначаемой антикоагулянтной профилактики.

Цель: оценить состояние системы гемостаза и эффективность антикоагулянтной профилактики у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в тяжелой и среднетяжелой форме.

Материалы и методы

Обследовано 77 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме. Срок после перенесенного заболевания до проводимого обследования составлял от 1 до 4 месяцев. В группу вошли 28 мужчин и 49 женщин в возрасте от 24 до 84 лет, медиана возраста составила 59 лет. Контрольную группу составили 68 практически здоровых лиц. Более чем у половины пациентов (65%) имела место значимая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2–3 ст. (ГБ), ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Наиболее часто при этом встречалась ГБ, в большинстве случаев в сочетании с ИБС, наличие которой отмечалось у 40 пациентов (52%). Больше половины пациентов (56%) получали на момент обследования ПОАК (23 человека получали ривароксабан, 16 – апиксабан, 4 – дабигатран). Остальные пациенты (44%) находились без антикоагулянтной профилактики, треть из них (29%) принимала антиагрегантные препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту. По наличию или отсутствию антикоагулянтной профилактики были выделены две группы пациентов.

Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII (ф.VIII), активность и содержание фактора Виллебранда (ф.В, Аг ф.В), а также активности антитромбина (АТ), протеина С (РС), уровня свободного протеина S (PS) и D-димера проводили на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Тест генерации тромбина (ТГТ) методом калиброванной авто-

матизированной тромбинографии, согласно методике, предложенной Hemker Н., выполняли в бедной тромбоцитами плазме без добавления тромбомодулина (ТМ-) и с добавлением такового (ТМ+) на планшетном флуориметре (Fluoroscan, ThermoScientific, Финляндия) [7, 8]. 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: ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль*мин) и Peak (пиковое количество тромбина, нМоль), а также время инициации образования тромбина Lag time (Lag, мин). Чувствительность к ТМ рассчитывали, как процент (%) падения ЕТР и Peak при добавлении ТМ.

Обработка данных: Для статистической обработки результатов использовали пакет 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 (Q1–Q3). Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для устранения проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Параметры коагулограмм пациентов, перенесших COVID-19, представлены в таблице 1.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, все показатели обеих групп пациентов значительно отличаются от параметров здоровых лиц. При этом достоверные различия между двумя группами больных выявлены только по значениям АПТВ и ПТ, что отражает влияние принимаемых антикоагулянтов на увеличение времени, необходимого для появления первых нитей фибрина при выполнении скрининговых тестов. В результате у больных, получающих ПОАК, отмечается сдвиг данных значений в сторону гипокоагуляции, тогда как у пациентов без антикоагулянтной профилактики наблюдаются незначительные гиперкоагуляционные изменения. Значения остальных параметров в каждой обследованной группе свидетельствуют о выраженном увеличении белков острой фазы, таких как фибриноген, ф. VIII, ф. В, каждый из которых является независимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений [9, 10]. Повышение уровня и активности перечисленных острофазных белков указывает

на сохранение реактивных изменений после перенесенного инфекционного процесса. Высокие значения уровня ф. В (Аг ф. В) являются общепризнанным маркером дисфункции эндотелия [9, 10]. У пациентов, перенесших COVID-19, независимо от приёма антикоагулянтов отмечено значимое повышение данного показателя, что говорит о нарушении функции эндотелия, которое сохраняется, по крайней мере, в течение 1 – 4 месяцев после выписки из стационара. Как известно, развитию эндотелиальной дисфункции сопутствует потеря атромбогенности сосудистой стенки, приводящая к прокоагулянтным изменениям в системе гемостаза, что способствует развитию ВТЭО. Увеличение кон-

центрации D-димера у пациентов с COVID-19 отмечается многочисленными исследователями и рассматривается как важный предиктор неблагоприятного течения заболевания [11]. Как показывают полученные нами результаты, уровень D-димера у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, остаётся выше значений контрольной группы. При этом у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ГБ, ИБС) данный параметр значительно превышает соответствующие показатели тех пациентов, у которых такие заболевания не отмечены: Ме (Q1 – Q3) 160,0 (126,6 – 263,0) против 107,0 (84,0 – 179,5) соответственно ($p = 0,0059$).

Таблица 1

Показатели коагулограммы пациентов, перенёсших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Ме, Q1-Q3)

Показатели коагулограммы	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)	Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)	p
АПТВ	1,03 0,99–1,07	0,9* 0,87–0,97	1,01* 0,91–1,01	0,009
ПТ, %	93,4 91,2–105,4	107,0* 92,2–112,5	90,2* 83,3–98,6	0,0000
ФГ, г/л	2,7 2,5–2,9	3,4* 2,95–3,94	3,11* 2,73–4,03	0,471
ф. VIII, %	104,0 85,0–130,0	159,5* 129,3–185,0	166,0* 131,0–213,3	0,369
ф. В, %	97,0 84,7–110,0	152,5* 120,0–183,8	185,0* 145,0–240,0	0,052
Аг ф. В, %	107,0 95,2–133,5	171,6* 122,3–194,8	197,5* 132,2–210,0	0,208
D-димер, нг/мл	54,0 48,0–85,0	156,0* 98,0–214,0	130,5* 101,3–243,5	0,714

Примечание: * - $p < 0,025$ по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

Большое значение в обеспечении гемостатического баланса принадлежит состоянию естественных антикоагулянтов, среди которых наиболее значима эффективность антитромбина

и белков системы протеина С. В таблице 2 приведены результаты определения активности антитромбина, протеина С и уровня свободного протеина S.

Таблица 2

Показатели активности и/или уровня естественных антикоагулянтов у пациентов, перенёсших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Ме, Q1-Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)	Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)	p
АТ, %	94,0 81,5–105,5	103,0 91,0–109,0	106,0* 97,5–112,5	0,299
РС, %	102,0 89,5–114,3	114,5* 104,3–128,0	121,0* 107,0–132,0	0,372
PS, %	102,0 86,0–109,0	105,5 95,8–117,0	107,5 95,0–118,0	0,529

Примечание: * - $p < 0,025$ по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, между пациентами, получающими ПОАК и больными, которые уже завершили курс антикоагулянтной профилактики на момент обследования, не отмечено значимых различий ни по одному из показателей. При этом уровень свободного PS не отличался от нормальных значений, тогда как активность PC была выше одноименного показателя здоровых лиц, что, возможно, отражает компенсаторную реакцию на наличие изменений, способствующих развитию гиперкоагуляции. Активность антитромбина превышала значения контрольной группы только у больных, принимающих ПОАК. При этом, как уже отмечено, выраженной разницы с параметрами пациентов, закончивших приём антикоагулянтных препаратов, отмечено не было.

Таким образом, приведенные в таблицах 1 и 2 данные, позволяют говорить о ряде изменений состояния системы гемостаза у пациентов,

перенесших COVID-19. На фоне повышения концентрации и активности ряда факторов свёртывания крови (фибриногена, ф.VIII, ф.V), которые отмечаются у пациентов независимо от профилактического приёма ПОАК, активность и уровень естественных антикоагулянтов претерпевают менее выраженные изменения, основным из которых представляется увеличение активности PC. Данные особенности не позволяют однозначно судить о суммарном действии про- и антикоагулянтов и сделать вывод о наличии или отсутствии протромботических нарушений в системе гемостаза как на фоне антикоагулянтной профилактики, так и без наличия таковой. Учитывая данные особенности, для оценки общего гемостатического потенциала всем пациентам проводили определение динамики генерации тромбина с помощью ТГТ. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели теста генерации тромбина у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Me, Q1-Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)	Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)	p
Lag, мин	3,0 2,0-4,0	4,0* 3,3-4,5	5,4* 4,3-6,7	0,00000
ETP (TM-), нМ·мин	1642,3 1489,9–1777,0	1550,7 1295,4–1823,4	1305,1* 998,0–1657,1	0,067
Peak (TM-), нМ	285,6 265,5–311,8	186,4* 163,2–225,0	105,5* 70,0–161,9	0,00011
ETP (TM+), нМ·мин	759,0 614,1–885,5	956,1,0* 735,9–1124,3	629,6 398,9–866,8	0,00094
Peak (TM+), нМ	161,8 140,6–185,0	164,3 128,7–183,9,0	82,0* 57,9–125,6	0,00039
Процент падения ETP, %	52,9 48,7–57,7	42,0* 27,4–50,0	55,0 46,3–62,0	0,0057
Процент падения Peak, %	42,1 36,2–47,0	11,0* 4,0–28,0	20,0 * 13,0–28,3	0,120

Примечание: * - p < 0,025 по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

При анализе результатов, представленных в таблице 3, в первую очередь обращает на себя внимание наличие значимой разницы почти между всеми (кроме падения Peak, %) показателями двух групп пациентов, которые в большинстве случаев также отличались от контрольных значений. Так у пациентов, не получающих антикоагулянтную профилактику, отмечено снижение максимальной концентрации тромбина в отсутствии ТМ и повышение эндогенного потенциала тромбина в его присутствии. У пациентов, принимающих ПОАК, имело место снижение генерации тромбина практически

по всем количественным показателям ТГТ как в сравнении со значениями пациентов первой группы, так и в сравнении с контролем. Однако, наиболее выраженные отличия выявлены для показателя Lag, который характеризует время появления следовых количеств тромбина после начала процесса его генерации. Увеличение данного параметра относительно нормальных значений вполне ожидаемо у больных, получающих антикоагулянты. Но, как показывают наши результаты, показатель Lag значимо больше, чем в контрольной группе, также и у пациентов, которые закончили приём ПОАК. Данная

особенность может свидетельствовать о влиянии эндогенных антикоагулянтов на начальные этапы процесса генерации тромбина. Известно, что продолжительность Lag в ТГТ в значительной мере определяется действием ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [12]. Возможно, у пациентов, перенесших COVID-19, именно TFPI способствует увеличению Lag-фазы и ограничению процесса генерации тромбина, что проявляется снижением определенных показателей ТГТ. Данные изменения у обследованных пациентов обеих групп сопровождались уменьшением чувствительности к ТМ, которое указывает на низкий антикоагулянтный потенциал и считается общепризнанным фактором риска развития тромботических осложнений. У пациентов, не получающих ПОАК, о снижении чувствительности к ТМ свидетельствует меньший, чем в контрольной группе процент падения ЕТР и Peak после добавления ТМ. У больных, которые продолжали профилактический прием антикоагулянтов, чувствительность к ТМ была снижена относительно нормальных зна-

чений только по проценту падения Peak, тогда как процент падения ЕТР не отличался от контрольных параметров и значительно превышал соответствующий показатель в группе больных, не получающих антикоагулянтные препараты. Данная особенность может быть объяснена частичным восстановлением работы системы протеина С на фоне антикоагулянтной профилактики.

Представленные выше разнонаправленные результаты ТГТ так же, как и показатели коагулограммы, не дают возможности однозначно оценить изменения системы гемостаза и эффективность антикоагулянтной профилактики у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В связи с этим встает вопрос о направленности гемостатического баланса, который определяется отношением про- и антикоагулянтов. Для его оценки мы предлагаем использовать расчетный показатель, индекс коагуляции (ИК), вычисляемый по следующей формуле:

$$ИК = \frac{ЕТР (ТМ-)}{NETP (ТМ-) \cdot ЧТМ (по ЕТР)} \cdot 100\%, \text{ где}$$

ЕТР (ТМ-), нмоль·мин - эндогенный потенциал тромбина, без добавления тромбомодулина.

NETP (ТМ-), нмоль·мин – медиана эндогенного потенциала тромбина у здоровых лиц без добавления тромбомодулина.

ЧТМ (по ЕТР), % - процент падения эндогенного потенциала тромбина при добавлении тромбомодулина.

ИК позволяет определить соотношение про- и антикоагулянтов и дает возможность оценить гемостатический баланс обследуемого пациента. Снижение ИК указывает на сдвиг гемостатического баланса в сторону гипокоагуляции, повышение, соответственно, на наличие гиперкоагуляционных изменений. Результаты определения ИК у пациентов, перенесших COVID-19, подставлены в таблице 4.

Таблица 4

ИК у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Me, Q1-Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)	Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)	p
ИК	1,91 1,34–2,53	2,65* 1,86–3,57	1,7 1,02–2,48	0,0028

Примечание: * - p < 0,025 по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

Показатель ИК у пациентов, не получавших антикоагулянтную профилактику, был значимо выше, чем у здоровых лиц, что говорит о сдвиге гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. В то же время ИК пациентов, принимавших ПОАК был достоверно ниже значений первой группы пациентов и не отличался от контрольных показателей, свидетельствуя о сохранении гемостатического баланса на фоне проводимой профилактики.

Заключение

Проведенное исследование показало, что после перенесённой новой коронавирусной

инфекции у обследованных пациентов наблюдаются выраженные нарушения в системе гемостаза, которые сохраняются в течение длительного срока после выписки из стационара (по крайней мере до 4 месяцев). Наличие эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтных изменений плазменного звена гемостаза характерно для обследованных пациентов независимо от антикоагулянтной профилактики. Снижение эффективности системы протеина С отмечено у обследованных пациентов, не получающих ПОАК, тогда как профилактический приём антикоагулянтов сопровождается частичным восстановлением ее работы. Наиболее

высокие значения уровня D-димера, важного прогностического маркера течения заболевания, выявлены у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что говорит о связи данной патологии с повышенным риском развития тромботических осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Использование параметров ТГТ для определения ИК, который даёт возможность оценить направленность и степень выраженности нарушений гемостатического баланса, подтвердило наличие гиперкоагуляции у пациентов, не получающих антикоагулянты, и выявило снижение коагуляционного потенциала у пациентов, получающих ПОАК, отражающее эффективность проводимой профилактики. Вычисление ИК, в отличие от стандартных коагуляционных тестов, позволяет осуществлять персонализированный подход к оценке состояния системы гемостаза и мониторингу антикоагулянтной профилактики у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Сохраняющиеся после острого периода заболевания прокоагулянтные изменения могут быть основанием для назначения и пролонгации данной профилактики после выздоровления у пациентов из группы риска развития ВТЭО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Chowdary P. COVID-19 coagulopathy – what should we treat. *Experimental Physiology*. 2022; 107(7): 749-758. DOI: <https://doi.org/10.1113/EP089404>
2. Teimury A., Khameneh M.T., Khaledi E.M. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *European Journal of Medical Research*. 2022; 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00655-6>
3. Scudiero F., Silverio A. Marco D.M. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thrombosis Research*. 2021; 198: 34-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.017>
4. Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I., Minno M.N. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2020; 46(7): 763-771. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.
5. 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 [Lobastov K.V., Porembskaya O.Ya., Shchashevstev I.V. Efficacy and safety of antithrombotic therapy in COVID-19. *Ambulatory Surgery*. 2021; 18 (2): 17-30. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2]

6. Tang N., Bai H., Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(5): 1094 – 1099. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>

7. Kessels H., Willems G, Hemker C. Analysis of thrombin generation in plasm. *Computers in Biology and Medicine*. 1994; 24(4): 277-288. DOI: [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(94\)90024-8](https://doi.org/10.1016/0010-4825(94)90024-8)

8. Regnault V., H. Hemker C., Wahla D., Lecompte T. Phenotyping the haemostatic system by thrombography---potential for the estimation of thrombotic risk. *Thrombosis Research*. 2004; 114(5-6): 539-545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.017>

9. Andrianto, Al-Farabi M.J., Nugraha A.R., Marsudi B.A, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvascular Research*. 2021; 138: 104224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104224>

10. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood*. 2018; 132(2): 132-140. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018>

11. Garcia-Olivé I., Sintes H., Radua J., Capa J.A., Rosella A. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism/Respiratory. *Medicine*. 2020; 13: 106023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023>

12. Dielis A.W. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(1): 125 – 131. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Матвиенко Олеся Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.

E-mail: matolesya@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Информация об авторах

Головина Ольга Георгиевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Кобилянская Вера Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.

Смирнова Ольга Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5060-5102>

Папаян Людмила Петровна, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский на-

учно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3114-7414>.

Поступила в редакцию 03.08.2022

Принята к публикации 29.08.2022

Для цитирования: Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобилянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 30-36.

Citation: Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskaya V.A., Smirnova O.A., Papayan L.P. Assessment of hemostasis state in patients after new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxes. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 30-36. (In Russ.)