

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Original articles

Научная статья

УДК 616-06

DOI: 10.14489/lcmp.2026.02.pp.041-049

ТЕСТ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА И D-ДИМЕР
У ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ COVID-19М. В. Хими́на¹, О. В. Сироткина^{1,2}, Ю. И. Карпова¹, Е. А. Золотова¹, Т. В. Вавилова¹¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

Введение. Постковидный синдром ассоциирован с персистирующей дисфункцией системы свертывания крови, зачастую протекающей латентно и не верифицируемой стандартными коагулологическими тестами. В связи с этим, для адекватной стратификации риска необходим переход к интегральным методам оценки тромбинового потенциала в сочетании со стандартными тестами, что позволит персонализировать тактику антитромботической профилактики в реабилитационном периоде пациентов, перенесших COVID-19.

Цель. Оценить параметры теста генерации тромбина и уровень D-димера у пациентов с COVID-19 в анамнезе.

Материалы и методы. В исследование было включено 80 пациентов, перенесших COVID-19, через 6 месяцев после выздоровления. Все пациенты на момент проведения исследования получали клинически подобранную терапию в соответствии с сопутствующими заболеваниями. Контрольную группу составили 68 здоровых индивидуумов без сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозоболоческих осложнений и COVID-19 в анамнезе на момент включения в исследование. У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, через 6 месяцев после выздоровления и у лиц контрольной группы выполняли тест генерации тромбина и исследование уровня D-димера. Уровень D-димера также был проанализирован у пациентов в остром периоде COVID-19.

Результаты. Через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов выявлено статистически значимое снижение показателей теста генерации тромбина по сравнению с контрольной группой, в первую очередь за счет приема прямых оральных антикоагулянтов. При этом различий между пациентами, перенесшими заболевание в тяжелой и среднетяжелой форме, по всем параметрам теста не обнаружено. Уровень D-димера через 6 месяцев после выздоровления оказался выше, чем в остром периоде.

Заключение. Проведенное исследование подтверждает, что постковидный синдром связан с пролонгированной активацией системы гемостаза, характеризующейся нарастанием концентрации D-димера к шестому месяцу наблюдения по сравнению с острым периодом заболевания. В то же время интегральная оценка состояния системы гемостаза на основе теста генерации тромбина позволяет оценить эффективность проводимой антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, D-димер, тест генерации тромбина.

Для цитирования: Хими́на М. В., Сироткина О. В., Карпова Ю. И., Золотова Е. А., Вавилова Т. В. Тест генерации тромбина и D-димер у пациентов в отдаленном периоде COVID-19 // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2026. Т. 6, № 2. С. 41 – 49. DOI: 10.14489/lcmp.2026.02.pp.041-049

Research Article

THROMBIN GENERATION TEST AND D-DIMER ASSAY IN POST-COVID PATIENTS

M. V. Khimina¹, O. V. Sirotkina^{1,2}, Y. I. Karpova¹, E. A. Zolotova¹, T. V. Vavilova¹¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia²Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre 'Kurchatov Institute', Gatchina, Russia

Introduction. Post-COVID syndrome (PCS) is associated with persistent dysfunction of the coagulation system, which is often latent and cannot be verified by standard coagulation tests. Therefore, adequate risk stratification requires a transition to integrated methods for assessing thrombin potential in combination with standard tests, which will allow personalization of antithrombotic prophylaxis strategies during the rehabilitation period in patients who have recovered from COVID-19.

Aim. To evaluate the parameters of the thrombin generation test (TGT) and D-dimer level in patients with a history of COVID-19.

Materials and methods. The study included 80 patients with a history of COVID-19, examined 6 months after recovery. At the time of the study, all patients were receiving clinically selected therapy according to their comorbidities. The control group consisted of 68 healthy individuals without cardiovascular diseases, thromboembolic complications, or a history of COVID-19 at the time of inclusion. In patients who had recovered from COVID-19 (6 months after recovery) and in control subjects, the thrombin generation test (TGT) was performed using an automatic Ceveron-alpha coagulometer, and D-dimer levels were measured using an ERBA ECL 412 coagulometer. Additionally, D-dimer levels were analyzed in patients during the acute phase of COVID-19.

Results. Six months after COVID-19, patients showed a statistically significant decrease in thrombin generation test (TGT) values compared to the control group, primarily due to the use of direct oral anticoagulants (DOACs). No significant differences in any TGT parameters were found between patients who had severe and moderate forms of the disease. D-dimer levels six months after recovery were significantly higher than during the acute phase.

Conclusion. The study confirms that post-COVID syndrome is associated with prolonged activation of the hemostatic system, characterized by an increase in D-dimer concentrations by the sixth month of observation compared to the acute phase of the disease. The absence of a statistically significant correlation between baseline and current values of this marker indicates the independent nature of delayed fibrinolytic impairments, likely due to persistent endothelial dysfunction rather than the severity of primary coagulopathy. At the same time, an integrated assessment of the hemostatic system using a thrombin generation test allows for the evaluation of the effectiveness of anticoagulant therapy.

Keywords: COVID-19, D-dimer, thrombin generation test.

For citation: Khimina MV, Sirotkina OV, Karpova YI, Zolotova EA, Vavilova TV. Thrombin generation test and D-dimer assay in post-COVID patients. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2026;6(2):41-49. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2026.02.pp.041-049

Введение

Инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, может проявляться различными способами, наиболее распространенными из которых является тяжелый острый респираторный синдром, о чем свидетельствует пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19). С клинической точки зрения, основным органом, поражаемым вирусом SARS-CoV-2, являются легкие. Хотя у большинства инфицированных людей заболевание протекает бессимптомно или проявляется в легкой форме, примерно у 15 % пациентов развиваются интерстициальная пневмония (ИП) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), требующие проведения искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии [1]. Это особенно распространено среди пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями.

Известно, что помимо острой заболеваемости и смертности, значительная часть пациентов, выздоравливающих после COVID-19, сообщают о сохраняющихся клинических симптомах, охва-

тывающих физические, психологические и когнитивные сферы [2–4]. В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения formalizovala термин «состояние после COVID-19», определив его как «состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [5].

Пандемия COVID-19 привела к формированию масштабной популяции пациентов с постковидным синдромом (ПКС), характеризующимся персистирующей полиорганной дисфункцией, в которой тромбовоспаление может играть существенную роль. Механизмы тромбовоспаления включают повреждение эндотелия [6–9], активацию комплемента [10–12], активацию тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами [13–15], внеклеточные ловушки нейтрофилов [11,16,17], высвобождение провоспалительных цитокинов [18], нарушение нормальных путей

свертывания [19] и гипоксию [20], аналогично патофизиологии синдромов тромботической микроангиопатии [21].

Уровень D-димера, традиционно используемый в качестве маркера активации гемостаза и фибринолиза, в постковидном периоде нередко демонстрирует умеренное повышение или нормализацию, что не исключает наличия латентной гиперкоагуляции. Это обусловлено тем, что D-димер отражает лишь свершившийся факт деградации фибрина, но не позволяет оценить фактический прокоагулянтный потенциал плазмы [22].

Для объективизации этого потенциала необходимо использование интегральных методов, в частности теста генерации тромбина (ТГТ). Параметры ТГТ, такие как эндогенный тромбиновый потенциал (ETP) и максимальная концентрация тромбина (Peak Thrombin), позволяют количественно оценить общее состояние системы свертывания. Сочетание ТГТ с количественным определением D-димера позволит реализовать мультимодальный подход к оценке гемостаза, что критически важно для стратификации тромботического риска и персонализации антитромботической терапии в реабилитационном периоде пациентов, перенесших COVID-19 [23].

Цель исследования. Оценить параметры теста генерации тромбина и уровень D-димера у пациентов с COVID-19 в анамнезе.

Материалы и методы

В обсервационное исследование «случай – контроль» были включены 80 пациентов, перенесших средне-тяжелую и тяжелую форму COVID-19 и имеющих долгосрочные последствия перенесенной коронавирусной инфекции в период шести и более месяцев после выздоровления (46 женщин и 34 мужчины, возраст 58,4 [51–66] лет). Обследования проводились с июня 2020 г. по июль 2022 г. Диагноз COVID-19 устанавливали путем подтвержденного теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) «Новая коронавирусная инфекция COVID-19»; среднетяжелая и тяжелая форма характеризовались поражением легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) – КТ-3 (50–75 % поражения легочной ткани), КТ-4 (>75 % поражения легочной ткани).

Диагностику и лечение больных с COVID-19 осуществляли в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Временные методические рекоменда-

ции «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версий 9 и 10 от 26.10.2020 и 08.02.2021 гг.].

Контрольную группу составили здоровые лица без сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозных осложнений и COVID-19 в анамнезе на момент включения в исследование ($n = 68$, возраст 31 [26–36] год, 22 женщины, 46 мужчин).

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (выписка №3302-22 от 21 февраля 2022 г.) в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Все пациенты на момент проведения исследования получали клинически подобранную терапию в соответствии с сопутствующими заболеваниями, из которых наиболее частыми являлись гипертоническая болезнь (79 %) и сахарный диабет 2 типа (23 %). Из 80 пациентов, включенных в исследование, 36 (45,0 %) не получали антикоагулянтной терапии, среди остальных 44 (55,0 %) пациентов антикоагулянтная терапия была распределена следующим образом: аписабан принимали 30 (37,5 %) пациентов, ривароксабан – 14 (17,5 %). Антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) получали 8 (10,0 %) пациентов, из них в монотерапии – 6 (7,5 %), в комбинации с антикоагулянтами – 2 (2,5 %) человека.

У пациентов с COVID-19 в анамнезе и в контрольной группе оценивали параметры теста генерации тромбина с помощью автоматического коагулометра Ceveron-alpha (Technoclone, Австрия). Для этого венозную кровь отбирали в вакуумные пробирки с 3,2 % цитрата натрия с последующим центрифугированием при $2000 \times g$ в течение 10 мин. Аликвоты хранили при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. После размораживания на водяной бане при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, образцы центрифугировали при $20000 \times g$ в течение 20 мин. Для активации каскада коагуляции использовали триггерный реагент RC Low (REF 5006013, Technoclone, Австрия) с низким содержанием тканевого фактора и фосфолипидов. В постановке использовалась контрольная плазма с низкой и высокой активностью тромбинообразования (Technoclone, Австрия). Регистрировались и рассчитывались следующие параметры ТГТ: время от добавления реагента до образования стартового количества тромбина (LagTime), мин; время до образования максимальной концентрации тромбина (ttPeak), мин; максимальное содержание тромбина в образце

(Peak), нмоль/л; площадь под кривой – эндогенный тромбиновый потенциал (ETP), нмоль/л*мин. Скорость тромбообразования рассчитывалась в соответствии с формулой, представленной Tripodi A. с соавт.: $VI = Peak/(ttPeak-LagTime)$, нмоль/л/мин [24].

Также у пациентов с COVID-19 определяли уровень D-димера в остром периоде и через 6 месяцев после выздоровления. Исследование уровня D-димера проводили на полуавтоматическом 4-канальном коагулометре ERBA ECL 412 (Erba Lachema s.r.o., Чешская Республика).

Для оценки воспроизводимости и статистической достоверности полученных результатов все эксперименты выполнены с необходимым числом повторов. Результаты исследования обрабатывались с использованием современных статистических программ SPSS 21 (IBM Software Inc., США) и GraphPadPrism v. 8.0.1 (GraphPad Software Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовались тесты Колмогорова – Смирнова. Для сравнения двух зависимых групп, распределенных нормально, использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения двух независимых групп, распределенных нормально, использовался непарный t-критерий Стьюдента. При ненормальном характере распределения для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых групп. Корреляции между анализируемыми параметрами определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена. Для оценки качественных данных использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представле-

ны в виде Me [25–75] (медиана и 25-й и 75-й процентиля).

Результаты

По результатам ТГТ в группе пациентов с COVID-19 в анамнезе было выявлено снижение пиковой концентрации тромбина (Peak), снижение эндогенного тромбинового потенциала (ETP) и скорости образования тромбина (VI) по сравнению с контрольной группой. В то же время, наблюдалось значимое удлинение времени инициации коагуляции (LagTime) и удлинение времени достижения пиковой концентрации тромбина (ttPeak) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

При этом значимое снижение генерации тромбина было обусловлено приемом антитромботических препаратов: в группе пациентов, перенесших COVID-19 и получающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) по сравнению с больными без антикоагулянтной терапии достоверно ниже был эндогенный тромбиновый потенциал (ETP) – 1059,65 [646,10–1374,78] нмоль/л*мин и 2979,60 [2060,50–3280,90] нмоль/л*мин ($p = 0,001$), соответственно; максимальное содержание тромбина (Peak) – 53,06 [32,45–101,50] нмоль/л и 163,02 [128,59–577,39] нмоль/л, соответственно ($p = 0,001$); скорость тромбообразования (VI) – 2,87 [1,20–6,80] нмоль/л/мин и 23,70 [15,10–180,40] нмоль/л/мин, соответственно ($p = 0,001$). Время образования максимального количества тромбина (ttPeak) у пациентов, принимающих ПОАК, было закономерно и значимо увеличено – 20,10 [16,60–24,28] мин. против 11,20 [6,00–15,00] мин. у пациентов без ПОАК ($p = 0,001$).

Таблица 1 / Table 1

Показатели теста генерации тромбина в разных группах
Thrombin generation test results in different groups

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$) Me [Q1–Q3]	Пациенты, перенесшие COVID-19, через 6 месяцев после выписки ($n = 55$) Me [Q1–Q3]	p^*
LagTime, мин	2,35 [1,82–2,57]	5,17 [4,00–5,50]	0,001
ETP, нмоль/л*мин	2776,15 [2675,75–3006,15]	1422,22 [754,9–1952,0]	0,001
Peak, нмоль/л	311,68 [216,72–427,05]	99,5 [32,4–101,5]	0,001
ttPeak, мин	6,58 [5,12–7,95]	19,23 [15,00–22,90]	0,001
VI, нмоль/л/мин	84,01 [40,85–129,77]	18,75 [1,90–11,00]	0,001

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: * – significant differences compared to the control group.

Уровень D-димера через 6 месяцев после выздоровления составил 1,189 [0,127; 2,119] мкг/мл FEU, показывая значительное увеличение по сравнению с периодом госпитализации 0,372 [0,195; 0,487] мкг/мл FEU ($p = 0,002$). При этом не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем D-димера в период госпитализации и его значениями через 6 месяцев после выздоровления ($r_s = 0,045$; $p = 0,772$).

При проведении межгруппового сравнения было установлено, что выбор схемы антикоагулянтной терапии в постковидном периоде не оказывал статистически значимого влияния на уровень D-димера ($p = 0,806$).

При оценке влияния тяжести перенесенной дыхательной недостаточности (ДН) на состояние системы гемостаза было установлено, что статистически значимые различия сохраняются только для динамических параметров генерации тромбина: скорость тромбинообразования (VI) достоверно различалась в группах с разной степенью дыхательной недостаточности ($\chi^2 = 6,157$; $p = 0,046$). Уровень D-димера не продемонстрировал зависимости от степени тяжести перенесенной ДН через 6 месяцев после выздоровления ($\chi^2 = 0,414$; $p = 0,813$).

Обсуждение

По результатам теста генерации тромбина наблюдалось значимое удлинение времени инициации коагуляции и удлинение времени достижения пиковой концентрации тромбина. Аналогичные результаты получили Venati M. и соавт., в сравнении со здоровой контрольной группой значения LagTime и ttPeak оказались значительно увеличены у пациентов с COVID-19 в период стационарного лечения: 2,68 мин. против 1,87 мин. ($p < 0,001$) и 4,60 мин. против 4,08 мин. ($p = 0,031$), соответственно [25]. Это может быть обусловлено ответом системы гемостаза на проводимую антикоагулянтную терапию, которая эффективно ограничивает каскадную активацию факторов свертывания.

Bouck E.G. и соавт. описали исследование с участием 46 пациентов с COVID-19 и 53 с сепсисом, которое среди многих других тестов на коагуляцию и фибринолиз также включало детальное определение ТГТ. Данное исследование было сфокусировано на влиянии тканевого фактора (ТФ) на параметры ТГТ у здоровых людей и пациентов с сепсисом и COVID-19. Результаты показали, что интерпретация различных показаний ТГТ может позволить предсказать предрасположенность к

коагулопатиям, вызванным инфекцией. В частности, LagTime положительно коррелировал с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19, но не у пациентов с сепсисом, что указывает на важность ТГТ в дифференциальной диагностике [26].

Отсутствие значимой корреляции между исходным уровнем D-димера и его значениями через 6 месяцев после выздоровления свидетельствует о том, что изменения в системе фибринолиза после COVID-19 носят вторичный, приобретенный характер и не зависят от преморбидного фона пациента. Несмотря на проводимую антитромботическую терапию, через 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдается статистически значимая активация – рост D-димера практически в 3 раза. В проспективном исследовании Lehmann A. и соавт. были получены доказательства, что у 15 % пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдалось стойкое повышение уровня D-димера в среднем через 3 месяца после выздоровления. У этих пациентов наблюдалось более тяжелое течение COVID-19, и у них чаще отмечались более низкие средние значения pO_2 и $AaDO_2$ [27].

В исследовании Матвиенко О.Ю. и соавт. были получены результаты показателя индекса коагуляции пациентов, который рассчитывали на основании данных ТГТ. У пациентов, принимавших ПОАК, значения индекса коагуляции значимо не отличались от соответствующего показателя здоровых лиц. Это свидетельствует о восстановлении гемостатического баланса на фоне проводимой профилактики. В то же время, значение индекса коагуляции у пациентов, не получавших ПОАК, было выше одноименных параметров как на фоне приема препаратов, так и в контрольной группе, что указывало на сохранение дисбаланса в системе гемостаза после перенесенной в тяжелой или среднетяжелой форме новой коронавирусной инфекции. Также для пациентов с неблагоприятным исходом заболевания было характерно увеличение уровня D-димера в сравнении с результатами выживших больных. Медиана данного показателя была в 4,3 раза выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания [28,29]. Указанные результаты в целом согласуются с полученными авторами данными о повышении уровня D-димера у пациентов с развившемся постковидным состоянием с одновременной корреляцией параметров ТГТ на фоне проводимой антитромботической терапией ПОАК.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что постковидный синдром связан с пролонгированной активацией системы гемостаза, характеризующейся нарастанием концентрации D-димера к шестому месяцу наблюдения по сравнению с острым периодом заболевания. Отсутствие значимой корреляционной связи между исходными и текущими значениями данного маркера указывает на независимый характер отсроченных нарушений фибринолиза, обусловленных, вероятно, стойкой эндотелиальной дисфункцией, а не тяжестью первичной коагулопатии. В тоже время интегральная оценка состояния системы гемостаза на основе теста генерации тромбина позволяет оценить эффективность проводимой антикоагулянтной терапии.

Список литературы

1. Fang Y., Zhou J., Ding X., Ling G., Yu S. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience // *Am J Emerg Med*. 2020. Vol. 38, N10. P. 2134–2138.
2. Parotto M., Gyöngyösi M., Howe K., et al. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations // *Lancet Respir Med*. 2023. Vol. 11, N8. P. 739–754.
3. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals // *Arch Med Res*. 2021. Vol. 52, N6. P. 575–581.
4. Subramaniam S., Kothari H., Bosmann M. Tissue factor in COVID-19-associated coagulopathy // *Thromb Res*. 2022. Vol. 220. P. 35–47.
5. Baillie K., Davies H.E., Keat S.B.K., et al. Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID // *Med*. 2024. Vol. 5, N3. P. 239–253.e5.
6. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N2. P. 120–128.
7. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N10234. P. 1417–1418.
8. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7, N8. P. e575–e582.
9. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, N32. P. 3038–3044.
10. Ramlall V., Thangaraj P.M., Meydan C., et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, N10. P. 1609–1615.
11. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis // *J Clin Invest*. 2020. Vol. 130, N11. P. 6151–6157.
12. Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R., et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol* // 2020. Vol. 146, N1. P. 215–217.
13. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19 // *Blood*. 2020. Vol. 136, N11. P. 1330–1341.
14. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 // *Blood*. 2020. Vol. 136, N11. P. 1317–1329.
15. Barrett T.J., Lee A.H., Xia Y., et al. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease // *Circ Res*. 2020. Vol. 127, N7. P. 945–947.
16. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Blood*. 2020. Vol. 136, N10. P. 1169–1179.
17. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020. Vol. 5, N11. P. e138999.
18. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research // *Thromb Haemost*. 2020. Vol. 120, N7. P. 1004–1024.
19. Nougier C., Benoit R., Simon M., et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N9. P. 2215–2219.
20. Thachil J. Hypoxia-An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N11. P. 3109–3110.
21. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications // *Nat Rev Rheumatol*. 2020. Vol. 16, N10. P. 581–589.
22. Thachil J., Tang N., Gando S., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N5. P. 1023–1026.
23. Campello E., Bulato C., Spiezia L., et al. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis // *Clin Chem Lab Med*. 2021. Vol. 59, N7. P. 1323–1330.
24. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory // *Clin Chem*. 2016. Vol. 62, N5. P. 699–707.
25. Benati M., Salvagno G.L., Nitto S., et al. Thrombin generation in patients with coronavirus disease 2019 // *Semin Thromb Hemost*. 2021. Vol. 47, N4. P. 447–450.

26. Bouck E.G., Denorme F., Holle L.A., et al. COVID-19 and sepsis are associated with different abnormalities in plasma procoagulant and fibrinolytic activity // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021. Vol. 41, N1. P. 401–414.

27. Lehmann A., Prosch H., Zehetmayer S., et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from COVID-19 // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, N10. P. e0258351.

28. Матвиенко О.Ю., Корсакова Н.Е., Лернер А.А., и др. Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020. №4. С. 52–56.

29. Матвиенко О.Ю., Кобилянская В.А., Смирнова О.А., и др. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики // *Бюллетень медицинской науки.* 2022. Т. 3, №27. С. 30–36.

References

1. Fang Y, Zhou J, Ding X, Ling G, Yu S. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2134–38. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.120

2. Parotto M, Gyöngyösi M, Howe K, et al. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations. *Lancet Respir Med.* 2023;11(8):739–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00239-4

3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575–81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010

4. Subramaniam S, Kothari H, Bosmann M. Tissue factor in COVID-19-associated coagulopathy. *Thromb Res.* 2022;220:35–47. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.09.025

5. Baillie K, Davies HE, Keat SBK, et al. Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med.* 2024;5(3):239–53.e5. DOI: 10.1016/j.medj.2024.01.011

6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

8. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–82. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7

9. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623

10. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;26(10):1609–15. DOI: 10.1038/s41591-020-1021-2

11. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6151–7. DOI: 10.1172/JCI141374

12. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: a novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):215–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.006

13. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1330–41. DOI: 10.1182/blood.2020007252

14. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317–29. DOI: 10.1182/blood.2020007214

15. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y, et al. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circ Res.* 2020;127(7):945–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317803

16. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020;136(10):1169–79. DOI: 10.1182/blood.2020007008

17. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(11):e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999

18. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004–24. DOI: 10.1055/s-0040-1713152

19. Nougier C, Benoit R, Simon M, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2215–9. DOI: 10.1111/jth.15016

20. Thachil J. Hypoxia-An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3109–10. DOI: 10.1111/jth.15029

21. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):581–9. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5

22. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810

23. Campello E, Bulato C, Spiezia L, et al. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(7):1323–30. DOI: 10.1515/cclm-2021-0108

24. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 2016;62(5):699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625

25. Benati M, Salvagno GL, Nitto S, et al. Thrombin generation in patients with coronavirus disease 2019. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):447-50. DOI: 10.1055/s-0041-1722844

26. Bouck EG, Denorme F, Holle LA, et al. COVID-19 and sepsis are associated with different abnormalities in plasma procoagulant and fibrinolytic activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):401-14. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315338

27. Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, et al. Impact of persistent D-dimer elevation following recovery from

COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258351. DOI: 10.1371/journal.pone.0258351

28. Matvienko OYu, Korsakova NE, Lerner AA, et al. Plasma hemostasis in patients with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya.* 2020;4:52-6. (In Russ). DOI: 10.25555/THR.2020.4.0945

29. Matvienko OYu, Golovina OG, Kobylanskaya VA, et al. Assessment of hemostasis state in patients after new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxes. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27):30-6. (In Russ). DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30

Поступила в редакцию / Received 31.05.2026

Принята к публикации / Accepted 08.06.2026

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions.

All authors contributed equally to this article.

Сведения об авторах / Information about authors



Мария Владимировна Хими́на – специалист учебно-научной лаборатории кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Maria V. Khimina – specialist of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: khiminamaria@gmail.com

ORCID: 0009-0009-8287-8856



Ольга Васильевна Сироткина – ответственный за связь с редакцией, д.б.н., доцент, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Санкт-Петербург, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Гатчина, Россия.

Olga V. Sirotkina – D. Sci. (Biol.), Professor of Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Human Molecular Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre 'Kurchatov Institute', Gatchina, Russia.

E-mail: Sirotkina_OV@almazovcentre.ru

ORCID: 0000-0003-3594-1647. **РИНЦ ID:** 128489



Юлия Исмаиловна Карпова – к.м.н., доцент, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Yuliya I. Karpova – PhD (Med.), MD, Associate Professor of Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

ORCID: 0000-0003-2756-0334



Екатерина Алексеевна Золотова – к.м.н., ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Ekaterina A. Zolotova – PhD (Med.), MD, Assistant of Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: katerinazolotova1@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7399-2811



Татьяна Владимировна Вавилова – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Tatyana V. Vavilova – D.Sci.(Med.), Professor, Head of Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: Vavilova_TV@almazovcentre.ru

ORCID: 0000-0001-8537-3639