

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibis-1.ru.



Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS-13/vWF у больных тяжелой формой COVID-19

В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, Ж.-К. Гри^{1,2}, С. Шульман^{1,3}, А.С. Шкода⁴,
М.В. Третьякова¹, Н.А. Макацария¹, Е.В. Слуханчук^{1,5}, Л.Л. Панкратьева^{4,6},
М.И. Петровский⁷, И.В. Машечкин⁷, Д.В. Блинов^{8,9}, В.И. Цибизова¹⁰,
З.К. Гадаева¹¹, С.С. Панышин¹¹, Н.В. Самбурова¹, А.Д. Макацария¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

³Университет Макмастера; Канада, L8S 4K1 Онтарио, Гамильтон, Main Street West, 1280;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

⁵ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»;
Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12;

⁸Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁹Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»; Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район,
Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

¹¹ООО «Медицинский женский центр»; Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62

Для контактов: Виктория Омаровна Бицадзе, e-mail: vikabits@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время эндотелиальная дисфункция, вызванная воспалением и иммунотромбозом, рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов COVID-19. При тяжелом течении COVID-19 описано массивное повреждение эндотелия с высвобождением большого количества мультимеров фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и последующим потреблением металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Активация клеток врожденного иммунитета, в том числе нейтрофилов, приводит к образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) и высвобождению миелопероксидазы (МПО), что в свою очередь способствует распространению процессов воспаления и тромбоза в микрососудистом русле.

Цель: изучение патогенетической роли и прогностической ценности циркулирующих в крови маркеров воспаления, дисфункции эндотелия и активации системы гемостаза, в частности, vWF, ADAMTS-13 и МПО в отношении внутрибольничной смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование с участием 129 пациентов с тяжелым течением COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии на ИВЛ. У всех пациентов определяли содержание vWF, ADAMTS-13 и у 79 – концентрацию МПО в сыворотке крови, а также другие показатели как потенциальные предикторы внутрибольничной смертности.

Результаты. Путем проведения многофакторного анализа было показано, что увеличение концентрации таких маркеров, как антиген vWF (vWF:Ag, МЕ/мл) и МПО человека (МПО:Аг, нг/мл) достоверно и независимо связаны с высокой вероятностью смертности: vWF:Аг – скорректированное отношение шансов (ОШ) = 3,360; 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,562–7,228 ($p = 0,0019$); МПО:Аг – скорректированное ОШ = 1,062; 95 % ДИ = 1,024–1,101 ($p = 0,0011$). На основании этих результатов был получен упрощенный показатель смертности, и пациенты были классифицированы как имеющие значения данного показателя выше или ниже медианного: высокое значение показателя было связано с более низкой кумулятивной выживаемостью ($p < 0,0001$), в 50 % случаев смерть наступала на 13-е сутки госпитализации.

Заключение. При тяжелом течении COVID-19, требующем ИВЛ, повышенные концентрации МПО и vWF:Аг в крови у пациентов с тяжелым COVID-19 коррелируют с низкой выживаемостью.

Ключевые слова: COVID-19, ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда, vWF, миелопероксидаза, МПО, выживаемость

Для цитирования: Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Гри Ж.-К., Шульман С., Шкода А.С., Третьякова М.В., Макацария Н.А., Слуханчук Е.В., Панкратьева Л.Л., Петровский М.И., Машечкин И.В., Блинов Д.В., Цибизова В.И., Гадаева З.К., Панышин С.С., Самбурова Н.В., Макацария А.Д. Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS-13/vWF у больных тяжелой формой COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(3):228–243. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.

Pathogenetic and prognostic significance of inflammation and altered ADAMTS-13/vWF axis in patients with severe COVID-19

Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Jean-Christophe Gris^{1,2}, Sam Schulman^{1,3}, Andrey S. Shkoda⁴, Maria V. Tretyakova¹, Nataliya A. Makatsariya¹, Ekaterina V. Slukhanchuk^{1,5}, Liudmila L. Pankratyeva^{4,6}, Mikhail I. Petrovskiy⁷, Igor V. Mashechkin⁷, Dmitry V. Blinov^{8,9}, Valentina I. Tsbizova¹⁰, Zumrad K. Gadaeva¹¹, Sergey S. Panshin¹¹, Natalia V. Samburova¹, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

³McMaster University; 1280 Main Street West, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada;

⁴Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁵Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

⁶Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

⁷Lomonosov Moscow State University; 1 bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

⁸Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁹Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1st Uspenskoe Highway, 111, Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia;

¹⁰Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

¹¹«Medical Centre for Women» LLC; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

Corresponding author: Victoria O. Bitsadze, e-mail: vikabits@mail.ru

Abstract

Introduction. Currently, endothelial dysfunction caused by inflammation and immunothrombosis considered as one of the crucial mechanisms in developing the SARS-CoV-2 virus-mediated coronavirus disease 2019 (COVID-19). A mass endothelial damage followed by release of untypical large quantity of von Willebrand factor (vWF) multimers and subsequent consumption of metalloproteinase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) is described during severe COVID-19. The activation of innate immune cells including neutrophils results in formation of neutrophil extracellular traps (NETs) and myeloperoxidase (MPO) release that, in turn, contributes to spread of inflammation and microvascular thrombosis.

Aim: to evaluate a pathogenetic role and predictive significance for serum markers of inflammation, endothelial dysfunction and hemostatis activation such as vWF, ADAMTS-13 and MPO for in-hospital mortality in severe COVID-19 patients requiring mechanical lung ventilation.

Materials and Methods. There was performed a single-center observational study with 129 severe COVID-19 patients on mechanical lung ventilation at the intensive care unit, by assessing serum in all subjects vWF, ADAMTS-13 as well as in 79 patients MPO level along with other potential predictors for in-hospital mortality.

Results. A multivariate analysis revealed that increased serum level for vWF antigen (vWF:Ag) and MPO antigen (MPO:Ag) were significantly and independently related to high mortality probability: vWF:Ag (IU/ml) – adjusted odds ratio (OR) = 3.360; 95 % confidence interval (95 % CI) = 1.562–7,228 ($p = 0,0019$); MPO:Ag (ng/ml) – adjusted OR = 1.062; 95 % = 1.024–1.101 ($p = 0.0011$). Such data allowed to obtained a simplified mortality score for categorizing patients as those having a higher or lower score compared with the median score level: a high score was associated with lower cumulative survival rate ($p < 0.0001$), with 50 % of the cases linked to lethal outcome on day 13 post-hospital admission.

Conclusion. Severe COVID-19 patients requiring mechanical lung ventilation were found to have elevated level of serum MPO activity and vWF correlating with poor survival.

Keywords: COVID-19, ADAMTS-13, von Willebrand factor, vWF, myeloperoxidase, MPO, survival

For citation: Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Gris J.-C., Schulman C., Skoda A.S., Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Slukhanchuk E.V., Pankratyeva L.L., Petrovskiy M.I., Mashechkin I.V., Blinov D.V., Tsibizova V.I., Gadaeva Z.K., Panshin S.S., Samburova N.V., Makatsariya A.D. Pathogenetic and prognostic significance of inflammation and altered ADAMTS-13/vWF axis in patients with severe COVID-19. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):228–243. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Активация миелоидных клеток и глубокое повреждение эндотелия занимают ключевую роль в патогенезе тяжелого течения COVID-19.

Что нового дает статья?

- ▶ Высокая активность миелопероксидазы (МПО) и антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) были независимыми предикторами плохой выживаемости у пациентов с тяжелой формой COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии и требующих искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ МПО может иметь прогностическое значение у тяжелых пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ.
- ▶ Необходимы дальнейшие проспективные исследования, во-первых, для проверки полученных результатов на проспективной многоцентровой основе, во-вторых, для оценки влияния текущих терапевтических разработок на эти 2 фактора риска.
- ▶ Наши данные могут быть предпосылкой для тестирования разрабатываемых ингибиторов фактора фон Виллебранда, активации гранулоцитов и МПО.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Activation of myeloid cells and deep endothelial damage play a key role in the pathogenesis of severe COVID-19.

What are the new findings?

- ▶ High myeloperoxidase (MPO) activity and von Willebrand factor (vWF:Ag) served as independent predictors of poor survival in severe COVID-19 patients admitted to intensive care unit for mechanical lung ventilation.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ MPO may have a prognostic value in severe COVID-19 patients undergoing mechanical lung ventilation.
- ▶ Further prospective studies are warranted to: i) verify such data in a prospective multicenter study, ii) evaluate an impact of current therapeutic advances on the risk factors noted above.
- ▶ Our data may be a prerequisite to test emerging von Willebrand factor inhibitors, granulocyte activation and MPO.

Введение / Introduction

Масштаб пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее последствия поставили множество новых вопросов в медицине, в том числе еще раз привлекли внимание к изучению воспаления и нарушений гемостаза в патогенезе тяжелых форм болезни. Вирусиндуцированные нарушения гемостаза – нередкое явление. В основном, это геморрагические проявления хорошо известной острой геморрагической лихорадки, в частности, Крымской лихорадки (лихорадка Конго), лихорадки Эбола и др. [1]. Коронавирусная инфекция стала ярким проявлением тромботических эффектов вирусов. Так, при тяжелой форме COVID-19 частота венозных тромбозомболических осложнений составляет в среднем 45,6 %, в то время как при нетяжелых формах – 23,0 % [2, 3]. Сегодня уже известно, что смертность при COVID-19 в основном связана с тяжелыми нарушениями функции легких (тяжелой легочной недостаточностью) и тромбозом, хотя и легочная недостаточность в основном связана с локальным тромбозом сосудов легких (преимущественно капиллярного уровня) [4]. Основные механизмы нарушений, вызванные SARS-CoV-2 инфекцией, включают повышенную генерацию тромбина и внутрисосудистое свертывание крови в капиллярах, тяжелое поражение эндотелия и активацию макрофагов/моноцитов, выброс избыточного количества провоспалительных цитокинов, экстернализацию гликозаминогликанов на поверхности эндотелия, формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек, активацию системы комплемента [5, 6]. Развивающийся в условиях супервоспаления патологический нетоз может играть определяющую роль как с точки зрения тяжести течения заболевания, так и исходов. Нетоз – это избыточный выброс так называемых внеклеточных ловушек нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) в процессе избыточной активации нейтрофилов при воспалении. NETs – внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Индукторами нетоза могут быть микроорганизмы, бактериальные компоненты, активированные тромбоциты, комплементарные пептиды, аутоантитела. Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, обеспечивая тем самым создание каркаса для отложения фибрина и стабилизации тромба. Неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов в результате активации моноцитов/макрофагов/нейтрофилов, эндотелия и системы комплемента получил название цитокинового шторма, который может способствовать развитию тромботического шторма с развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) [7]. Происхождение ТМА может быть различным, но одним из важнейших этиологических факторов является дефицит ме-

таллопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) и, как следствие, неадекватный протеолиз мультимеров фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), обладающих высокой способностью активировать тромбоциты. В условиях SARS-CoV-2-опосредованного поражения эндотелия происходит потребление ADAMTS-13 избыточными количествами высокомолекулярного vWF и накопление ультравысокомолекулярных мультимеров, которые в комплексе с адгезированными и агрегированными тромбоцитами вызывают тромбоз микроциркуляции с развитием органной недостаточности [8].

Причиной ТМА в условиях системного воспалительного ответа и нетоза может быть и прямое ингибирование естественных антикоагулянтных свойств ADAMTS-13 нейтрофильными ловушками. Таким образом, тромбовоспаление и иммунотромбоз сегодня рассматриваются как главные процессы, лежащие в основе тяжелых форм COVID-19 [4, 9]. В мировой медицинской литературе есть относительно небольшое количество публикаций о возможной роли ADAMTS-13 и vWF при тяжелых формах COVID-19 с ограниченным количеством исследуемых пациентов и весьма разноречивыми результатами. Значительно меньше информации о прогностической роли маркеров нетоза, в частности миелопероксидазы (МПО) – известного маркера активации нейтрофилов [10]. Несмотря на то что высокий уровень D-димера в плазме крови наряду с тромбоцитопенией и удлинением протромбинового времени предложены в качестве прогностически неблагоприятных маркеров при тяжелом COVID-19 [11, 12], поиск независимых предикторов, определяющих выживаемость при тяжелых формах COVID-19, все еще актуален. Таким образом, существует необходимость анализа прогностического значения лабораторных параметров гемостаза и воспаления при тяжелых формах COVID-19.

Цель: изучение патогенетической роли и прогностической ценности циркулирующих в крови маркеров воспаления, дисфункции эндотелия и активации системы гемостаза, в частности, vWF, ADAMTS-13 и МПО в отношении внутрибольничной смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование пациентов с тяжелой формой COVID-19. Пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, которая во время пандемии в период с мая 2020 г. по

май 2021 г. работала как COVID-госпиталь. Диагноз COVID-19, помимо наличия клинических проявлений, у всех пациентов был подтвержден лабораторно путем проведения теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией при анализе назальных и орофарингеальных мазков на SARS-CoV-2.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст > 18 лет; пациенты с тяжелой формой COVID-19, нуждающиеся в ИВЛ, с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2; острый респираторный дистресс легких, обусловленный SARS-CoV-2.

Критерии исключения: возраст < 18 лет; причина госпитализации в ОПИТ связана с вторичной инфекцией, отличной от SARS-CoV-2.

Группы обследованных / Study groups

Обследовано 314 пациентов, включенных в исследование. Окончательно на наличие вышеперечисленных параметров было отобрано 312 больных. Из них 214 пациентов находилось в ОПИТ с тяжелой формой COVID-19, требовавшей ИВЛ.

В процессе отбора из 214 госпитализированных в ОПИТ пациентов только 129 в дальнейшем были включены для проведения исследования, так как у них образцы плазмы крови были взяты сразу при поступлении в ОПИТ.

Контрольная группа состояла из 40 здоровых добровольцев, неинфицированных COVID-19.

Методы обследования / Study methods

У 129 пациентов были оценены такие параметры гемостаза и воспаления, как vWF, ADAMTS-13 (антиген ADAMTS-13:Ag, активность ADAMTS-13:Ac, ингибитор ADAMTS-13:i), D-димер, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, а также рассчитаны отношения тромбоциты/лимфоциты (PLT/LYM), ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag, ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag.

У 79 из них дополнительно к указанным параметрам было проведено определение концентрации МПО в плазме крови (МПО:Ag), так как количество образцов плазмы оказалось избыточным и достаточным.

Плазма крови здоровых добровольцев (контрольная группа) также была исследована на указанные нерутинные показатели.

Образцы плазмы крови пациентов, полученные в первый день госпитализации в ОПИТ до начала антикоагулянтной терапии, после центрифугирования хранились при температуре -80°C . В последующем плазма анализировалась на рутинные показатели, такие как содержание СРБ и ферритина; протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ), а также лактатдегидрогеназа (ЛДГ), концентрация гемоглобина, общее количество лейкоцитов, тромбоцитов, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов в цельной крови. Нерутинные исследования включали анализ обедненной тромбоцитами плазмы на содержание антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag), активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac), концентрации ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i) с использованием коммерческих наборов тестов TECHNOZYM® (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln Gmb, Вена, Австрия). Референсные нормативные диапазоны значений данных показателей, согласно рекомендациям производителя, составляют: 0,41–1,41 ЕД/мл для ADAMTS-13:Ag; 0,4–1,3 МЕ/мл для ADAMTS-13:Ac; менее 15 ЕД/мл для ADAMTS-13:i; 0,5–1,5 МЕ/мл (50–150 %) для vWF:Ag.

Количественное определение антигена МПО (МПО:Ag) производилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого реактива (Hucult Biotech, Нидерланды). Референсный нормативный диапазон для МПО:Ag составляет $2,56 \pm 0,33$ нг/мл согласно данным производителя.

D-димер определяли с помощью набора TechnoLEIA (Technoclone, Австрия). Нормативный референсный диапазон составляет менее 250 нг/мл в соответствии с данными производителя. Несмотря на рекомендации производителя по нормативным референсным значениям показателей, полученные у пациентов результаты сравнивались также со значениями таковых, полученными в контрольной группе.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларацией по соблюдению этических норм при проведении медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, а также было одобрено этическим комитетом ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, протокол № 14 от 06.09.2021.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларацией по соблюдению этических норм при проведении медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, а также было одобрено этическим комитетом ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, протокол № 14 от 06.09.2021.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для статистического анализа были отобраны пациенты, поступившие в ОПИТ. Оценивали 2 исхода: смерть или выписка/перевод в другое отделение. В качестве временного отрезка для выживаемости использовалось все время пребывания в ОПИТ.

На первом этапе применяли однопараметрический анализ данных. Для каждого параметра был определен оптимальный порог; использовали подход поиска оптимального разбиения по переменной в деревьях решений. В качестве критерия разбиения бралось минимальное значение «р» для статистики log-rank от времени выживания (нахождения в ОПИТ) с учетом цензурирования по выписке. Таким образом был выбран порог, который приводил к статистически мак-

симально достоверно отличающимся функциям выживаемости в двух получаемых выборках.

После выбора порога для всех показателей построены таблицы сопряженности и для каждого показателя рассчитаны отношение шансов (англ. odds ratio, OR) и относительный риск (англ. relative risk, RR). Для оценки значимости параметра использовали значение «р» статистики Cochran–Mantel–Haenszel.

Для всех исследуемых параметров построена одномерная регрессия, получена точечная оценка коэффициента регрессии и его стандартная ошибка, а также уровень значимости параметра, который оценивали через значение «р» статистики Уальда (Wald test).

Для оценки способности каждой переменной прогнозировать смерть был проведен конкордантный метод статистики (c-statistics) с построением графика ROC-кривой (англ. receiver operating characteristic) и рассчитан ROC-индекс или площадь под кривой (англ. area under curve, AUC), которые оценивали непараметрическим методом.

В качестве инструмента оценки корреляции между параметрами использовали ранговую корреляцию Спирмена.

Отдельно было проведено сравнение наиболее важных параметров – ADAMTS-13:Ag, ADAMTS-13:Ac, ADAMTS-13:i, vWF:Ag, МПО:Ag с контрольной группой, содержащей 40 здоровых людей. С помощью одномерной ANOVA с использованием критерия Краскела–Уоллиса и одномерной непараметрической ANOVA на основе рангового теста Уилкоксона (Wilcoxon) были проверены гипотезы о совпадении средних и ранговых средних в контрольной и целевой группах, построены графики Voxplot с возможностью сравнить распределения на исходной шкале значений параметров и на ранговой шкале. Основными инструментами сравнения являлись Voxplot диаграммы, показывающие разброс значений в группах и p-value для соответствующих статистик: статистика Фишера для ANOVA анализа и Уилкоксона для непараметрического анализа средних. Результат сравнения считался значимым при $p < 0,05$.

Также было проведено сравнение функций эмпирических распределений, показывающих существенное различие распределений в контрольной и целевой группах.

На втором этапе для оценки прогностической значимости каждого исследуемого фактора использовали многомерный логистический регрессионный анализ. В многопараметрическую логистическую модель были включены биологические параметры, потенциально связанные со смертью (уровень значимости $p < 0,20$). При сильной корреляции двух переменных (коэффициент корреляции Пирсона $> 0,80$) сохранялась только одна по критериям осуществимости. С помощью метода обратной регрессии выбирали информативные параметры. Параметры, для которых

$p < 0,10$, были включены в окончательную многомерную модель.

Наиболее значимые коэффициенты, полученные при анализе обратной регрессии, применяли для создания упрощенного показателя смертности на финальном этапе статистического анализа.

Достоверность этого анализа также была проверена с помощью конкордантной статистики.

Применение индекса Юдена (Yuoden index) позволило выбрать оптимальные параметры с наилучшей способностью прогнозировать смертельный исход с оценкой чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительных результатов (positive predictive value, PPV), отношения правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio, LR+), прогностической ценности отрицательных результатов (negative predictive value, NPV), отношения правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio, LR–).

Полученный упрощенный показатель смертности позволил в дальнейшем провести анализ выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера. Все сроки выживания были рассчитаны с момента поступления в ОПИТ до момента смерти в больнице (цензурированные данные). Логарифмический ранговый тест использовался для сравнения кривых выживаемости между пациентами с упрощенным значением показателя смертности, значения которого были выше или ниже медианного.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы StatView®-windows software v.5.0 (SAS Institute Inc., США) и XLSTAT® software v.2015.4.01.20116 (Addinsoft SARL, Франция).

Результаты / Results

Эпидемиологические данные пациентов включали возраст, пол и сопутствующие заболевания (**табл. 1**). Общее пребывание в больнице составило от 5 до 80 дней (за исключением одного пациента, чье пребывание в больнице составило 108 дней). Большинство пациентов ($n = 70$) умерли через 13 дней после поступления в больницу.

Мы оценили лабораторные маркеры гемостаза и воспаления как возможные диагностические, прогностические и контрольные маркеры, а также предикторы смерти у пациентов ОПИТ с тяжелой формой COVID-19, требующей ИВЛ. После однопараметрического логистического регрессионного анализа были идентифицированы параметры с $p < 0,20$ (**табл. 2**). Далее были установлены оптимальные пороговые значения для каждой биологической переменной, также определена точечная оценка коэффициента регрессии и его стандартная ошибка, p-значение статистики Уальда, отношение шансов/относительные риски и ROC-индекс.

Таблица 1. Эпидемиологические данные госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии 129 COVID-19 пациентов.**Table 1.** Epidemiological data for 129 COVID-19 patients admitted to the intensive care unit.

Параметр Parameter	Невыжившие Non-survivors (n = 93) n (%)	Выжившие Survivors (n = 36) n (%)
Возраст / Age:		
18–30 лет / 18–30 years	2 (2,2)	2 (5,6)
30–50 лет / 30–50 years	11 (11,8)	8 (22,2)
50–70 лет / 50–70 years	47 (47,3)	17 (47,2)
> 70 лет / > 70 years	36 (38,7)	9 (25,0)
Женский пол / Females	55 (59,1)	17 (47,2)
Мужской пол / Males	38 (40,9)	19 (52,8)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	25 (26,9)	10 (27,8)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	51 (54,8)	16 (44,4)
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	35 (37,6)	6 (16,7)
Ишемическая болезнь сердца / Ischaemic heart disease	52 (55,9)	19 (52,8)
Злокачественные заболевания / Malignancies	15 (16,1)	2 (5,6)
Ожирение / Obesity	13 (14,0)	6 (16,7)
Венозные тромбозы / Venous thromboses	9 (9,7)	3 (8,3)
Артериальные тромбозы / Arterial thromboses	10 (10,8)	4 (11,1)
Психиатрические заболевания / Mental illness	12 (12,9)	5 (13,9)
Аутоиммунные заболевания / Autoimmune diseases	10 (10,8)	3 (8,3)
Заболевания печени / Liver diseases	8 (8,6)	2 (5,6)
Заболевания почек / Renal diseases	9 (9,7)	1 (2,8)

Таблица 2. Сводная таблица с пороговыми значениями и результатами для всех переменных.**Table 2.** A summarized table with threshold values and all parameter data.

Параметр Parameter	Общее кол-во пациентов с оптимальным порогом отсечки cut-off Total patient number with optimal cut-off level	Порог отсечки Cut-off level	Невыжившие Non-survivors	Cochran-Mantel-Haenszel тест Cochran-Mantel-Haenszel test p	Отношение шансов Odds ratio	Относительный риск Relative risk	ROC-индекс ROC index	Уальд-тест Wald test p
vWF:Ag, Ед/мл vWF:Ag, U/ml	91	> 2,1	80	0,0000	13,986	5,4426	0,769	0,0000
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл ADAMTS-13:Ac, U/ml	98	> 0,31	66	0,0333	0,3056	0,3952	0,611	0,0718
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл ADAMTS-13:Ag, U/ml	85	> 0,273	56	0,0295	0,3653	0,4663	0,604	0,0649
ADAMTS-13:i, Ед/мл ADAMTS-13:i, U/ml	49	> 9,38	38	0,2813	1,5702	1,3920	0,512	0,8393
МПО:Ag, нг/мл MPO:Ag, ng/ml	33	> 34	27	0,0002	7,0000	3,3478	0,809	0,0003
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	41	> 2260	38	0,0004	7,4643	5,0674	0,710	0,0415
C-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	25	> 235	21	0,4078	1,6154	1,4706	0,534	0,4352
Ферритин, мкг/л Ferritin, µg/l	57	> 950	51	0,0041	3,8387	2,9556	0,617	0,4261
PLT / LYM	73	> 268	62	0,0317	2,3209	1,9356	0,606	0,1500
ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag	44	> 0,223	20	0,0000	0,1370	0,2588	0,740	0,0136
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ac	88	> 0,113	56	0,0018	0,1892	0,2683	0,717	0,0433

Анализ ROC-кривых / ROC curve analysis

Результаты анализа ROC-кривых и AUC, представленные в сводной **таблице 2** и на **рисунке 1**, показали сильную корреляцию с исходом болезни таких параметров, как vWF:Ag, ADAMTS-13:Ac, ADAMTS-13:Ag, МПО:Ag, D-димер, ферритин, отношение PLT/LYM, отношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag и ADAMTS-13:Ag/vWF:Ac. **Рисунок 1** демонстрирует ROC-кривые для переменных, которые в дальнейшем были использованы для мультипараметрического анализа.

Особое внимание нами было уделено нарушению оси ADAMTS-13/vWF как возможному прогностическому фактору худшей выживаемости пациентов ОРИТ. Анализ полученных ROC-кривых показал наилучшую корреляцию с исходом фактора фон Виллебранда, активности ADAMTS-13 и отношения ADAMTS-

13:Ac/vWF:Ag (**рис. 1**). Анализ ROC-кривой ингибитора ADAMTS-13 показал отсутствие какой-либо корреляции между уровнем ADAMTS-13:i и исходами.

Среди всех оцениваемых параметров концентрация МПО демонстрировала наибольшую корреляцию со смертельным исходом у пациентов с тяжелой формой COVID-19, сопоставимую с vWF:Ag, в отличие от других маркеров воспаления (ферритин, СРБ). Анализ обратной регрессии также выявил статистически значимую связь между уровнем D-димера и худшей выживаемостью.

Сравнение с контрольной группой / Patient vs. control group comparison

Было проведено сравнение наиболее важных параметров ADAMTS-13:Ag, ADAMTS-13:Ac, ADAMTS-13:i,

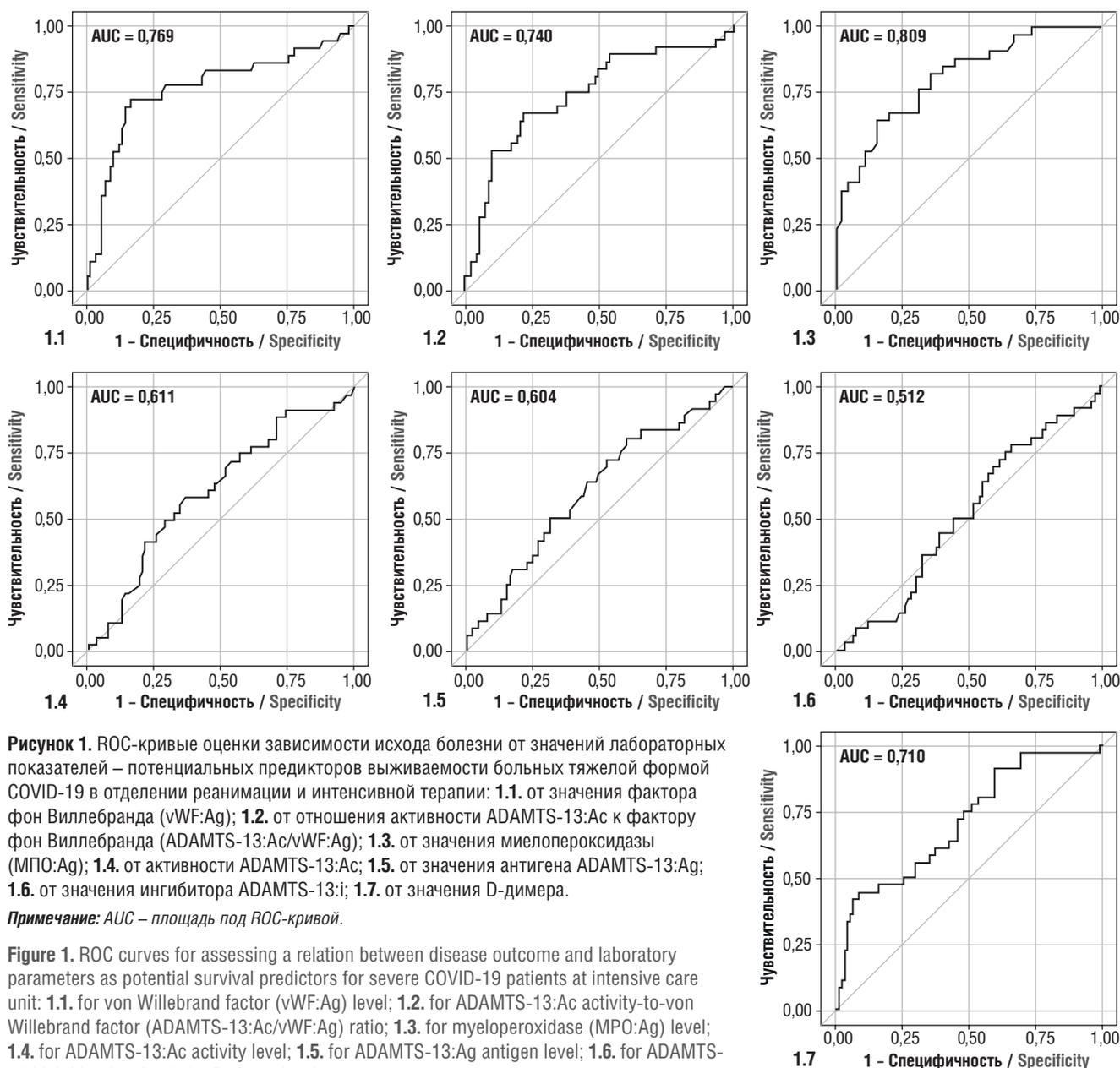


Рисунок 1. ROC-кривые оценки зависимости исхода болезни от значений лабораторных показателей – потенциальных предикторов выживаемости больных тяжелой формой COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: **1.1.** от значения фактора фон Виллебранда (vWF:Ag); **1.2.** от отношения активности ADAMTS-13:Ac к фактору фон Виллебранда (ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag); **1.3.** от значения миелопероксидазы (МПО:Ag); **1.4.** от активности ADAMTS-13:Ac; **1.5.** от значения антигена ADAMTS-13:Ag; **1.6.** от значения ингибитора ADAMTS-13:i; **1.7.** от значения D-димера.

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой.

Figure 1. ROC curves for assessing a relation between disease outcome and laboratory parameters as potential survival predictors for severe COVID-19 patients at intensive care unit: **1.1.** for von Willebrand factor (vWF:Ag) level; **1.2.** for ADAMTS-13:Ac activity-to-von Willebrand factor (ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag) ratio; **1.3.** for myeloperoxidase (MPO:Ag) level; **1.4.** for ADAMTS-13:Ac activity level; **1.5.** for ADAMTS-13:Ag antigen level; **1.6.** for ADAMTS-13:i inhibitor level; **1.7.** for D-dimer level.

Note: AUC – area under the ROC curve.

vWF:Ag, МПО:Ag с контрольной группой, состоящей из 40 здоровых волонтеров, на основе одномерной ANOVA и одномерной непараметрической ANOVA на основе рангового теста Уилкоксона (Wilcoxon) для непараметрического анализа средних значений. Построенные графики Vохplot (рис. 2) с возможностью сравнения распределения на исходной шкале значений параметров и на ранговой шкале в контрольной и целевой группах показали существенное различие этих значений.

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера / Kaplan-Meier survival curve analysis

С учетом полученных порогов разбиения (табл. 2) были построены кривые выживаемости Каплана-Мейера (рис. 3).

Кривые выживаемости Каплана-Мейера демонстрируют порог-зависимый характер корреляции выбранных нами параметров. Анализ кривой выживаемости Каплана-Мейера для vWF (рис. 3) показал, что в выборке с пороговым значением vWF > 2,1 (красным на графике) кривая лежит намного ниже и статистически значимо отличается от выборки, где пороговое условие не выполняется (vWF < 2,1, показано синим цветом на графике), что свидетельствует о том, что вероятность выживания до 20-го дня пребывания в стационаре у пациентов, у которых выполнено условие по порогу отсечки (vWF > 2,1) почти в 3 раза меньше, чем у пациентов, у которых не соблюден порог отсечки (vWF < 2,1). Чем выше vWF, тем больше шансов наступления смерти.

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера для активности ADAMTS-13 показал, что при пороге > 0,31 (красный цвет на рисунке 3) кривая лежит выше и статистически значимо отличается от выборки, где пороговое условие не выполняется (синий цвет на рисунке 3). Чем выше ADAMTS-13:Ac (> 0,31), тем выше шансы выжить.

В то же время не было выявлено зависимости выживаемости ни от дискретизированных, ни от непрерывных значений переменных антигена и ингибитора ADAMTS-13 (рис. 3).

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера отношения ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag показал, что при пороге отсечки > 0,223 (красный цвет на рисунке 3) кривая лежит выше и статистически значимо отличается от выборки, где пороговое условие не выполняется (синий цвет на рисунке 3). Чем выше соотношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag (> 0,223), тем выше шансы на выживание.

При пороге разбиения > 0,113 для параметра ADAMTS13:Ag/vWF:Ag (красный цвет на рисунке 3) кривая лежит выше и статистически значимо отличается от выборки, где пороговое условие не выполняется (синий цвет на рисунке 3). Чем выше соотношение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag (> 0,113), тем выше вероятность выживания.

При пороге разбиения > 34 нг/мл для антигена МПО (красный цвет на рисунке 3) кривая лежит намного ниже и статистически значимо отличается от выборки, где пороговое условие не выполняется (синий цвет на рисунке 3). Чем выше активность МПО (> 34 нг/мл), тем выше вероятность смерти.

Таким образом, активность МПО, vWF:Ag и соотношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag были как непрерывными, так и зависимыми от порога отсечки предикторами, в то время как ингибитор ADAMTS-13 и СРБ были статистически незначимыми как с пороговыми значениями, так и без них. Другие переменные, такие как D-димер и ферритин, были значимыми и зависимыми от отсечки предикторами и в то же время незначимыми, если они рассматривались как непрерывные в регрессионной модели (табл. 2).

Упрощенный показатель выживаемости и оценка выживаемости / Simplified survival rate and survival estimate

После однофакторного логистического регрессионного анализа (табл. 2) из множества лабораторных маркеров активации системы гемостаза и воспаления, как возможных предикторов внутрибольничной смерти, были выбраны несколько, которые были расценены как значимые факторы риска смерти. Проведенный затем мультипараметрический анализ с поправкой на все переменные с $p < 0,20$ в одномерном анализе показал, что увеличенные концентрации таких показателей как vWF:Ag и МПО:Ag были окончательно и независимо друг от друга связаны со смертельным исходом. Был рассчитан «упрощенный показатель смертности»: $1,212 \times \text{vWF:Ag} + 0,06 \times \text{МПО:Ag}$. Значение показателя было значительно выше у пациентов, не выживших в ОРИТ, по сравнению с выжившими ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Последующий конкордантный метод статистики позволил оценить прогностическую способность «упрощенного показателя смертности» в отношении такого исхода, как выживаемость: значение AUC составило 0,851 (95 % ДИ = 0,758–0,934), $p = 0,0001$ (рис. 4). С использованием показателя Юдена наилучшее дискриминационное значение оказалось равным 4,46: его чувствительность для прогнозирования смертности составила 0,800 (0,659–0,892), специфичность – 0,837 (0,696–0,921), PPV = 0,837, LR+ = 4,914, NPV = 0,800, LR– = 0,239. Это соответствовало среднему значению упрощенного показателя смертности, наблюдавшемуся у пациентов.

На следующем этапе было проведено сравнение выживаемости пациентов с «упрощенным показателем смертности», превышающим его медианное значение (значение высокой оценки), с выживаемостью пациентов со значением упрощенной оценки смертности ниже медианного значения (значение низкой оценки) (рис. 5). Анализ свидетельствует, что паци-

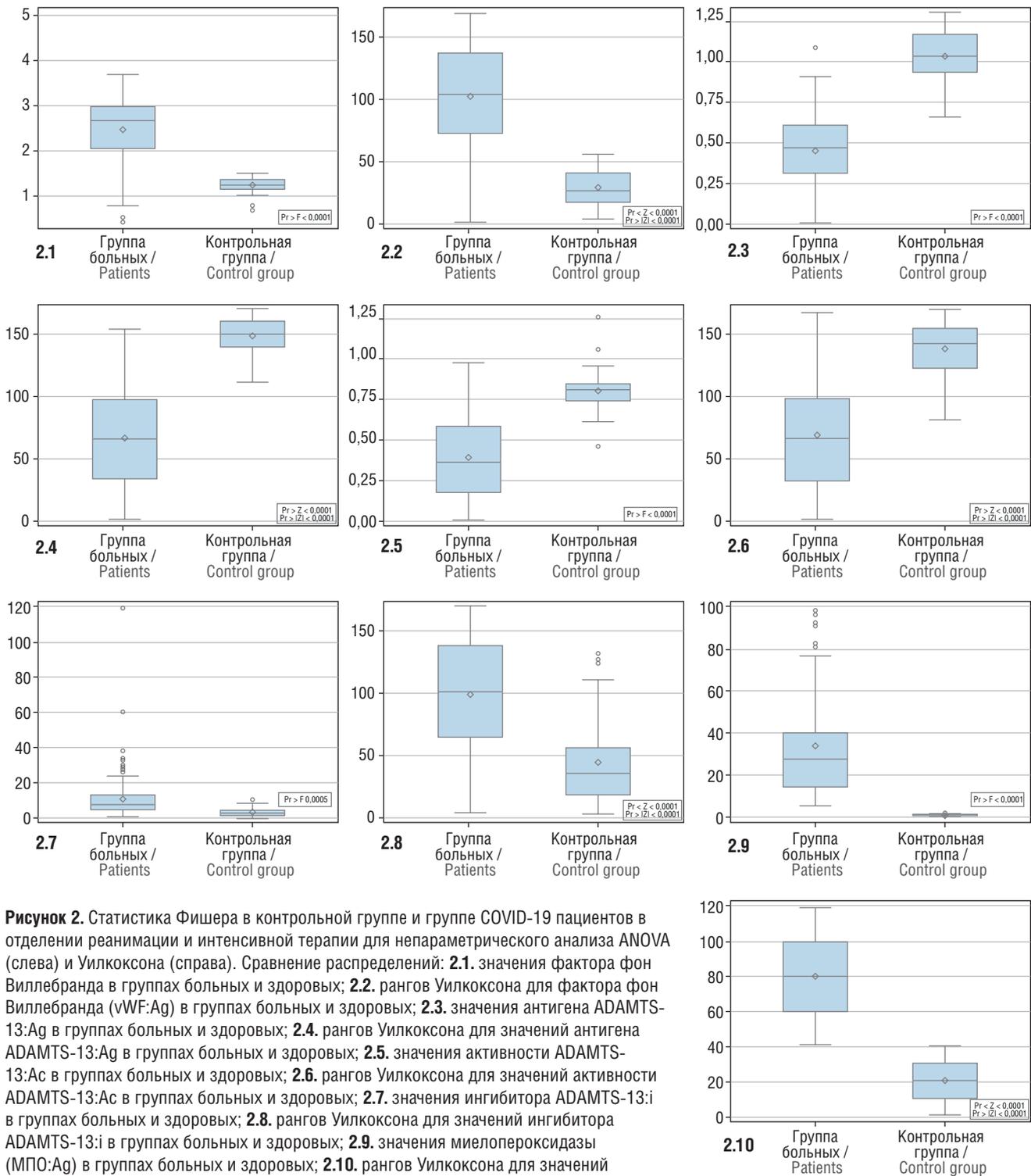


Рисунок 2. Статистика Фишера в контрольной группе и группе COVID-19 пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии для непараметрического анализа ANOVA (слева) и Уилкоксона (справа). Сравнение распределений: **2.1.** значения фактора фон Виллебранда в группах больных и здоровых; **2.2.** рангов Уилкоксона для фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) в группах больных и здоровых; **2.3.** значения антигена ADAMTS-13:Ag в группах больных и здоровых; **2.4.** рангов Уилкоксона для значений антигена ADAMTS-13:Ag в группах больных и здоровых; **2.5.** значения активности ADAMTS-13:Ac в группах больных и здоровых; **2.6.** рангов Уилкоксона для значений активности ADAMTS-13:Ac в группах больных и здоровых; **2.7.** значения ингибитора ADAMTS-13:i в группах больных и здоровых; **2.8.** рангов Уилкоксона для значений ингибитора ADAMTS-13:i в группах больных и здоровых; **2.9.** значения миелопероксидазы (МПО:Ag) в группах больных и здоровых; **2.10.** рангов Уилкоксона для значений миелопероксидазы (МПО:Ag) в группах больных и здоровых.

Figure 2. Fisher statistics for comparing control group vs. COVID-19 patients at the intensive care unit for non-parametric ANOVA (left) and Wilcoxon (right) analysis. Comparing: **2.1.** distribution of the von Willebrand factor (vWF:Ag) level in patients vs. healthy subjects; **2.2.** Wilcoxon rank distribution for the von Willebrand factor (vWF:Ag) in patients vs. healthy subjects; **2.3.** ADAMTS-13:Ag antigen distribution in patients vs. healthy subjects; **2.4.** Wilcoxon rank distribution for ADAMTS-13:Ag antigen in patients vs. healthy subjects; **2.5.** distribution of ADAMTS-13:Ac activity in patients vs. healthy subjects; **2.6.** Wilcoxon rank distribution for ADAMTS-13:Ac activity in patients vs. healthy subjects; **2.7.** distribution of ADAMTS-13:i inhibitor level in patients vs. healthy subjects; **2.8.** Wilcoxon rank distribution for ADAMTS-13:i inhibitor in patients vs. healthy subjects; **2.9.** distribution of myeloperoxidase (MPO:Ag) level in patients vs. healthy subjects; **2.10.** Wilcoxon rank distribution for myeloperoxidase (MPO:Ag) in patients vs. healthy subjects.

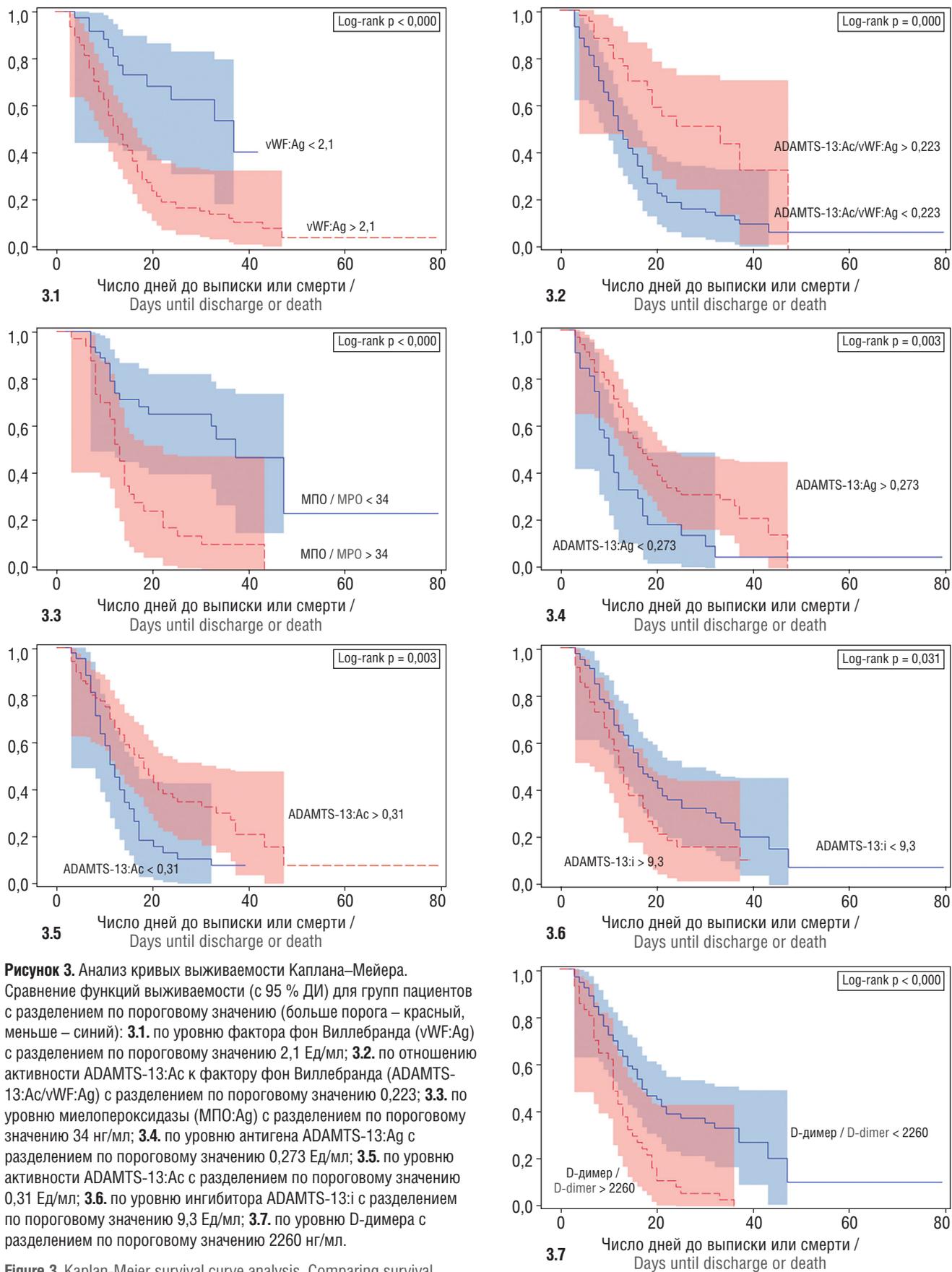


Рисунок 3. Анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера. Сравнение функций выживаемости (с 95 % ДИ) для групп пациентов с разделением по пороговому значению (больше порога – красный, меньше – синий): **3.1.** по уровню фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) с разделением по пороговому значению 2,1 Ед/мл; **3.2.** по отношению активности ADAMTS-13:Ac к фактору фон Виллебранда (ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag) с разделением по пороговому значению 0,223; **3.3.** по уровню миелопероксидазы (МПО:Ag) с разделением по пороговому значению 34 нг/мл; **3.4.** по уровню антигена ADAMTS-13:Ag с разделением по пороговому значению 0,273 Ед/мл; **3.5.** по уровню активности ADAMTS-13:Ac с разделением по пороговому значению 0,31 Ед/мл; **3.6.** по уровню ингибитора ADAMTS-13:i с разделением по пороговому значению 9,3 Ед/мл; **3.7.** по уровню D-димера с разделением по пороговому значению 2260 нг/мл.

Figure 3. Kaplan-Meier survival curve analysis. Comparing survival function (with 95 % CI) for patient groups (values above and below the threshold are highlighted in red and blue, respectively): **3.1.** according to von Willebrand factor (vWF:Ag) level, at threshold 2.1 U/ml; **3.2.** according to ADAMTS-13:Ac activity-to-von Willebrand factor (ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag) ratio, at threshold 0.223; **3.3.** according to myeloperoxidase

(MPO:Ag) level, at threshold 34 ng/ml; **3.4.** according to ADAMTS-13:Ag antigen level, at threshold 0.273 U/ml; **3.5.** according to ADAMTS-13:Ac activity level, at threshold 0.31 U/ml; **3.6.** according to ADAMTS-13:i inhibitor level, at threshold 9.3 U/ml; **3.7.** according to D-dimer level, at threshold 2260 ng/ml.

енты со значением показателя смертности выше 4,46 имели значительно более низкую суммарную выживаемость, чем пациенты со значением упрощенной оценки смертности ниже 4,46 (логарифмический ранговый тест: $p < 0,0001$), 50 % из них умерли на 13-й день после госпитализации.

Обсуждение / Discussion

С момента начала пандемии COVID-19 медицинская литература буквально наводнена публикациями, посвященными COVID-19. При этом только по проблемам нарушений гемостаза и тромбозам – более 3000 публикаций. Значительная часть их носит характер обзора или описаний клинических случаев. Декомпенсированный синдром системного воспалительного ответа и тромботические нарушения (в том числе микротромбозы и ТМА) в настоящее время признаются основополагающими патологическими процессами при тяжелом течении COVID-19. Термины тромбовоспаление, эндотелиальная дисфункция и иммунотромбоз все чаще упоминаются в литературе в связи с COVID-19 [9, 13, 14]. Поэтому роль оси ADAMTS-13/vWF и различных маркеров воспаления в патогенезе новой коронавирусной инфекции активно изучается. Мы обнаружили более 20 исследований, посвященных роли vWF и ADAMTS-13, и еще меньше исследований, изучающих одновременно несколько факторов, включая маркеры нетоза, с ограниченным числом исследуемых пациентов и нередко противоречивыми результатами [15–17]. Одним из центральных вопросов нашего исследования было изучение патогенетической роли и прогностической ценности циркулирующих в крови маркеров активации и повреждения эндотелия в условиях рекрутирования и стимуляции клеток врожденного иммунитета, в частности, миелоидных клеток, а именно, vWF и ADAMTS-13 для эндотелия и МПО для циркулирующих клеток миелоидного ряда.

Результаты проведенного нами исследования показывают, что такие лабораторные показатели как vWF:Ag, ADAMTS-13:Ac, ADAMTS-13:Ag, МПО:Ag, D-димер, ферритин, отношение PLT/LYM, отношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag и ADAMTS-13:Ag/vWF:Ac достоверно коррелируют с худшей выживаемостью пациентов с тяжелым COVID-19, госпитализированных в ОПИТ, а также отражают патогенетическую роль воспаления и нарушений гемостаза, в частности, оси ADAMTS-13/vWF и активации гранулоцитов с высвобождением ферментов, включая МПО. Вместе с нейтрофильной эластазой (англ. neutrophil elastase, NE) МПО является важным триггером образования NETs, приводящих к разрушению внутриклеточных белков и формированию реактивных форм кислорода и свободных радикалов, поражающих эндотелий [18].

В контрольной группе здоровых волонтеров значения выбранных лабораторных показателей достовер-

но и значительно отличались от таковых в целевой группе и не превышали референсных нормативных диапазонов (рис. 2).

Дефицит ADAMTS-13 и нарушения оси ADAMTS-13/vWF в условиях системной воспалительной реакции включают активацию секреции мультимеров vWF из эндотелия под действием провоспалительных цитокинов и потребление металлопротеиназы ADAMTS-13, ингибирование транскрипции ADAMTS-13 и прямую блокаду активности этого фермента. Было показано, что дефицит ADAMTS-13 коррелирует с исходами у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью [19].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и ТМА в отсутствие воспаления могут быть обусловлены врожденным дефицитом ADAMTS-13 или чаще наличием ингибитора ADAMTS-13 (антитела к ADAMTS-13). Несмотря на значительные сдвиги в иммунитете и иммунотромбоз, характерные для COVID-19, в нашем исследовании ингибитор ADAMTS-13 не показал корреляции с выживаемостью (рис. 2). Будучи лабораторным маркером воспаления, СРБ также не продемонстрировал значимой корреляции с выживаемостью.

Анализ кривых выживаемости Каплана–Мейера демонстрирует порог-зависимый характер корреляции выбранных при одномерном анализе параметров (рис. 3). Ингибитор ADAMTS-13 и СРБ были статистически незначимыми как с порогами отсечки, так и без них.

Прогностическое значение D-димера как неблагоприятного маркера выживаемости на сегодняшний день носит протворечивый характер. Наши данные отчасти согласуются с рекомендациями ISTH (англ. International Society on Thrombosis and Haemostasis) [20], где высокий уровень D-димера признан неблагоприятным прогностическим фактором у больных COVID-19. Согласно нашим данным, порог-зависимый эффект D-димера (в 9 раз выше нормальных референсных значений) на выживаемость больных ОПИТ присутствует, однако этот маркер не является независимым фактором риска смерти.

Одной из основных задач нашего исследования был поиск независимых прогностических маркеров выживаемости у больных тяжелыми формами COVID-19.

В мультипараметрической модели выживаемости из всего спектра возможных кандидатов-предикторов сохранились только МПО и vWF:Ag как независимые предикторы смерти. Оценка концентрации МПО привела к исчезновению маркеров, связанных с ADAMTS-13. Таким образом, можно сделать суждение, что при тяжелом COVID-19 более значима патологическая активация клеток миелоидного ряда с дегрануляцией и выбросом в кровотоки ферментов (МПО, NE), формированием NETs и тяжелым поражением эндотелия. Повышение уровня антигена vWF является вторым независимым предиктором смерти. В то же самое время роль ADAMTS-13 как независимого предиктора

Таблица 3. Результаты мультивариантного анализа предикторов выживания среди лабораторных параметров.**Table 3.** Multivariate analysis for comparing laboratory parameter-based survival predictors.

Показатель Parameter	M ± SD	Скорректированное ОШ (95 % ДИ)* Adjusted OR (95 % CI)*	p
vWF:Ag, МЕ/мл / vWF:Ag, IU/ml	1,212 ± 0,391	3,360 (1,562–7,228)	0,0019
МПО:Ag, нг/мл / MPO:Ag, ng/ml	0,060 ± 0,018	1,062 (1,024–1,101)	0,0011

Примечание: ОШ – отношение шансов; * с поправкой на все лабораторные показатели при $p < 0,20$ при однофакторном анализе.

Note: OR – odds ratio; * adjusted for all laboratory parameters at $p < 0.20$ in univariate analysis.

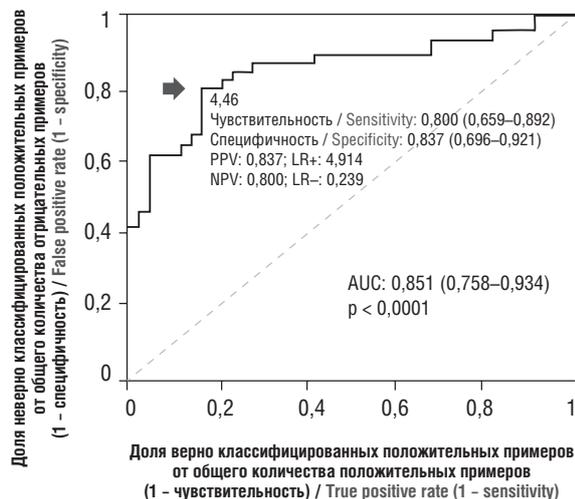


Рисунок 4. ROC-кривая для ассоциации значений упрощенной оценки смертности, рассчитанной как $1,212 \times (\text{vWF:Ag, МЕ/мл}) + 0,06 \times (\text{МПО:Ag, нг/мл})$, с внутрибольничной смертностью.

Примечание: PPV – точность положительного прогноза классификации; NPV – точность отрицательного прогноза классификации; AUC – площадь под кривой; черная стрелка указывает на рассчитанный коэффициент Юдена (упрощенный показатель смертности): значение показателя выше 4,46 ассоциируется с низкой выживаемостью.

Figure 4. ROC curve for association between simplified mortality score calculated as $1.212 \times (\text{vWF:Ag, IU/ml}) + 0.06 \times (\text{MPO:Ag, ng/ml})$ and in-hospital mortality rate.

Note: PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; AUC – area under curve; the black arrow points to the calculated Youden coefficient (simplified mortality score): a score above 4.46 is associated with poor survival.

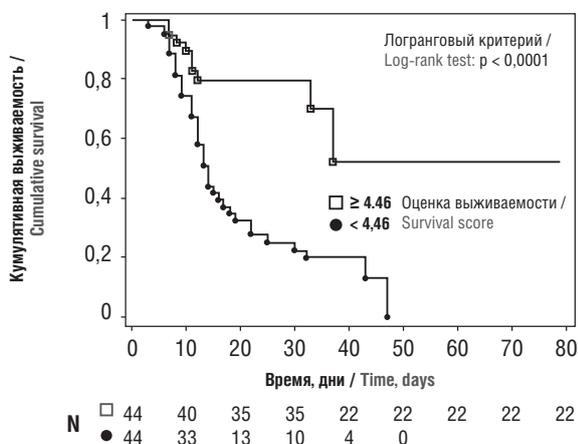


Рисунок 5. Кумулятивная выживаемость пациентов с высоким (□) и низким (●) значением показателя смертности; N – число выживших.

Figure 5. A cumulative survival for COVID-19 patients with high (□) and low (●) mortality score; N – number of survivors.

неблагоприятного исхода устраняется, так как интенсивность выделения высокомолекулярного фактора фон Виллебранда при поражении эндотелия превосходит регуляторную способность молекул ADAMTS-13 (истощение потреблением ADAMTS-13) и переводит ADAMTS-13 в разряд зависимых факторов.

Сильные стороны исследования / Study strength

Впервые обнаружено, что:

- определение МПО в крови имеет прогностическое значение у больных тяжелой формой COVID-19, находящихся на ИВЛ;
- концентрации МПО и vWF:Ag являются независимыми предикторами смерти у больных тяжелой формой COVID-19, находящихся на ИВЛ.

Ограничения исследования / Study limitations

Исследование является моноцентровым и ретроспективным.

Не изучалась роль активности фактора Виллебранда vWF:RCo и высокомолекулярных мультимеров vWF, которые потенциально могут быть более эффективными предикторами клинических исходов.

Перспективы дальнейших исследований / Prospects for further investigation

Проведение проспективного, многоцентрового, слепого исследования с большим количеством участников. Изучение роли провоспалительных цитокинов и оценка их взаимосвязи с vWF и МПО.

Заключение / Conclusion

Результаты нашего исследования показали, что высокие концентрации МПО:Ag и vWF:Ag в сыворотке крови были независимыми предикторами низкой выживаемости у пациентов с тяжелой формой COVID-19, поступающих в ОРИТ для проведения ИВЛ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для подтверждения этих данных на многоцентровой основе. Если полученные нами данные подтвердятся в многоцентровом проспективном исследовании, то это может открыть новые возможности терапии больных тяжелой формой COVID-19 с применением ингибиторов активности фактора фон Виллебранда, гранулоцитов и МПО.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 27.05.2022. В доработанном виде: 20.06.2022.	Received: 27.05.2022. Revision received: 20.06.2022.
Принята к печати: 28.06.2022. Опубликована: 30.06.2022.	Accepted: 28.06.2022. Published: 30.06.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Блинов Д.В., Макацария А.Д. – дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Гри Ж.-К. – концепция исследования, анализ данных и статистики, редактирование и доработка рукописи; Шульман С. – редактирование текста, пересмотр списка литературы; Третьякова М.В., Макацария Н.А., Слуханчук Е.В., Цибилова В.И., Самбурова Н.В. – сбор данных, ведение базы данных; Шкода А.С. – набор пациентов; Гадаева З.К., Паньшин С.С. – лабораторное исследование данных; Панкратьева Л.Л., Петровский М.И., Машечкин И.В. – статистическая обработка данных.	Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Blinov D.V., Makatsariya A.D. – study design, data analysis, text writing; Gris J.-C. – study concept, data and statistics analysis, manuscript editing and revision; Shulman S. – text editing, revision of the bibliography; Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Slukhanchuk E.V., Tsbizova V.I., Samburova N.V. – data collection, database maintenance; Skoda A.S. – patient recruitment; Gadaeva Z.K., Panshin S.S. – laboratory data analysis; Pankratyeva L.L., Petrovskiy M.I., Mashechkin I.V. – statistical data processing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), номер гранта 20-04-60274.	This study was financially supported by Russian Foundation for Basic Research (RFBR), Grant No. 20-04-60274.
Благодарности	Acknowledgements
Авторы выражают благодарность всем участникам исследования и медперсоналу, участвующему в процессе лечения пациентов.	The authors express their gratitude to all participants in the study as well as medical staff involved in the treatment of patients.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, протокол № 14 от 06.09.2021.	The study was approved by Ethics Committee of Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Protocol No. 14 dated of 06.09.2021.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны спустя 3 мес и до 3 лет после публикации статьи по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик vikabits@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available beginning 3 months and ending 3 years following article publication at the request of researchers who will provide a methodologically reasonable proposal. Proposals should be sent to the mailbox vikabits@mail.ru. To gain access, data requestors will require to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Smilowitz N.R., Subaschchandra V., Yuriditsky E. et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *Am Heart J.* 2021;231:93–5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.075>.
- Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J. et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578–89. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>.
- Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>.
- Loo J., Spittle D.A., Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021;76(4):412–20. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>.
- Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х. и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):75–85. <https://doi.org/10.15690/vramn1395>.
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv.* 2020;Apr 14:2020.04.09.20059626. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059626>.
- Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. COVID-19 и тромботическая микроангиопатия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(6):639–657. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.265>.
- Sweeney J.M., Barouqa M., Krause G.J. et al. Evidence for secondary thrombotic microangiopathy in COVID-19. *medRxiv.* 2020;Oct 23: 2020.10.20.20215608. <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215608>.
- Bonaventura A., Vecchiè A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319–29. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>.
- Guéant J.L., Fromonot J., Guéant-Rodriguez R.M. et al. Blood myeloperoxidase-DNA, a biomarker of early response to SARS-CoV-2 infection? *Allergy.* 2021;76(3):892–6. <https://doi.org/10.1111/all.14533>.
- Zhan H., Chen H., Liu C. et al. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211010976. <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>.
- Spyropoulos A.C., Lipardi C., Xu J. et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open.* 2020;4(1):e59–e65. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137>.
- Landau N., Shoenfeld Y., Negru L., Segal G. Exploring the pathways of inflammation and coagulopathy in COVID-19: A narrative tour into a viral

- rabbit hole. *Int Rev Immunol.* 2021;22:1–9. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1993211>.
14. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;8(9):2103–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14975>.
 15. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro) thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):400–18. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>.
 16. Tiscia G.L., Favuzzi G., De Lorenzo A. et al.; CSS COVID-19 Group. Reduction of ADAMTS13 levels predicts mortality in SARS-CoV-2 patients. *TH Open.* 2020;4:e203–e206. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716379>.
 17. Pascreau T., Zia-Chahabi S., Zuber B. et al. ADAMTS 13 deficiency is associated with abnormal distribution of von Willebrand factor multimers in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2021;204:138–40. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.008>.
 18. Pramitasuri T.I., Laksmidewi A.A.A.P., Putra I.B.K., Dalimartha F.A. Neutrophil extracellular traps in Coronavirus disease-19-associated ischemic stroke: A novel avenue in neuroscience. *Exp Neurobiol.* 2021;30(1):1–12. <https://doi.org/10.5607/en20048>.
 19. Nguyen T.C., Liu A., Liu L. et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica.* 2007;92(1):121–4. <https://doi.org/10.3324/haematol.10262>.
 20. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.

Сведения об авторах:

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: vikabits@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, университет Монпелье, Монпелье, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Шульман Сэм – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского факультета Научно-исследовательского института тромбоза и атеросклероза, Университет Макмастера, Гамильтон, Онтарио, Канада; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-9043>.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Панкратьева Людмила Леонидовна – д.м.н., руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; врач-неонатолог, врач-гематолог, доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Петровский Михаил Игоревич – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры интеллектуальных информационных технологий факультета вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-398X>.

Машечкин Игорь Валерьевич – докт. физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой интеллектуальных информационных технологий факультета вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-585X>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Гадаева Зумрад Келдиоровна – врач лаборатории патологии гемостаза ООО «Медицинский женский центр», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7068-9371>.

Паншин Сергей Сергеевич – к.б.н., медицинский лабораторный техник лаборатории патологии гемостаза ООО «Медицинский женский центр», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9627-621X>.

Самбулова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: vikabits@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamiliya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Montpellier, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Sam Schulman – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-9043>.

Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Liudmila L. Pankratyeva – MD, Dr Sci Med, Head of the Clinical Research Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia; Neonatologist, Hematologist, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Mikhail I. Petrovskiy – PhD (Physical and Mathematical Sciences), Associate Professor, Department of Intelligent Information Technologies, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-398X>.

Igor V. Mashechkin – Dr Sci (Physical and Mathematical Sciences), Professor, Head of the Department of Intelligent Information Technologies, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-585X>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Zumrad K. Gadaeva – MD, Laboratory of Pathology of Hemostasis, «Medical Centre for Women» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7068-9371>.

Sergey S. Panshin – PhD (Biological Science), Medical Laboratory Technician, Laboratory of Pathology of Hemostasis, «Medical Centre for Women» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9627-621X>.

Natalia V. Samburova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>. Scopus Author ID: 57208129705.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.