

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.2.1661>

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А.А. Плешко

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 616.131-005.6/7:616.98:578.834.1SARS-CoV-2-074/078

Ключевые слова: COVID-19, ТЭЛА, Д-димер, С-реактивный белок, SARS-CoV-2.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.А. Плешко. Особенности лабораторных показателей воспаления и тромбоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и тромбозом легочной артерии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 2, С. 1661–1665.

Введение. Пандемия COVID-19 продолжается – во всем мире по данным ВОЗ было зафиксировано более 600 млн случаев данного заболевания, а также более 6 млн смертей. Состояние гиперкоагуляции является ключевой особенностью течения COVID-19, которое нередко приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов. В группе лиц с тромботическими осложнениями на фоне COVID-19 отмечается более высокий риск смертности от всех причин, а смертность среди пациентов с COVID-19 и ТЭЛА значительно выше, чем у пациентов только с одним из этих состояний, что свидетельствует об угрожающем жизни аддитивном эффекте комбинации COVID-19 и ТЭЛА. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение особенностей показателей воспаления и тромбоза у пациентов с COVID-19, учитывая высокую распространенность тромботических осложнений среди данной группы пациентов.

Цель. Определить особенности показателей лабораторных маркеров воспаления и тромбоза у лиц с COVID-19 и развившейся тромбозом легочной артерии.

Материалы и методы. В исследование включено $n = 116$ пациентов с COVID-19, госпитализированных в УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», у которых развилось тромботическое событие – ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 11,3$ лет, среди них число мужчин – 53 (45,7%) и женщин – 63 (54,3%) соответственно. Исследуемую группу составили пациенты с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА ($n = 37$), группу сравнения – пациенты с COVID-19 без ТЭЛА ($n = 79$). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, наличию традиционных факторов риска, степени тяжести COVID-19. Были проанализированы ассоциированные с тромбозом показатели

общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови на момент подтверждения либо исключения ТЭЛА с помощью компьютерной томографической ангиографии легочных артерий.

Результаты. В результате межгруппового сравнения лабораторных показателей в группе пациентов с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА в сравнении с группой пациентов с COVID-19 без ТЭЛА было достоверно выше среднегрупповое количество лейкоцитов: $10,59 (6,75–12,6) \times 10^9/\text{л}$ против $7,12 (4,50–9,08) \times 10^9/\text{л}$ ($U = 96,5$; $p < 0,05$); достоверно выше среднегрупповой уровень С-реактивного белка (СРБ): $120,09 (45,08–164,38)$ мг/л против $54,89 (31,14–96,86)$ мг/л ($U = 101,0$; $p < 0,05$), были достоверны выше среднегрупповые показатели фибриногена и Д-димера: $7,03 (5,89–8,28)$ г/л против $5,98 (4,25–6,80)$ г/л ($U = 99,0$; $p < 0,05$) и $2058,5 (826,0–4026,0)$ нг/мл против $982,5 (656,5–1936,0)$ нг/мл ($U = 141,5$; $p < 0,05$) соответственно, выявлен более высокий удельный вес лиц с повышенным значением протромбинового времени: $75,5\%$ ($n = 28$) против $32,9\%$ ($n = 26$) ($\chi^2 = 6,31$; $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА установлена прямая средней силы связь между значениями СРБ и Д-димера ($p = 0,66$; $p < 0,05$), прямая средней силы связь между значениями значениями СРБ и фибриногена ($p = 0,61$; $p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ТЭЛА заболевание протекает на фоне выраженного увеличения содержания маркеров воспаления и тромбоза (числа лейкоцитов, СРБ, фибриногена, Д-димера). Связь между значениями СРБ, фибриногена, Д-димера свидетельствует об ассоциации воспаления с уровнем маркеров тромбоза.

CERTAIN FEATURES OF LABORATORY MARKERS OF INFLAMMATION AND THROMBOSIS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-COV-2 AND PULMONARY EMBOLISM

А.А. Pleshko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Key words: COVID-19, VTE, D-dimer, C-reactive protein, SARS-CoV-2.

FOR REFERENCES. A.A. Pleshko. Certain features of laboratory markers of inflammation and thrombosis in patients with new coronavirus infection SARS-CoV-2 and pulmonary embolism. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1661–1665.

Introduction. The COVID-19 pandemic continues with over 600 million cases and over 6 million deaths worldwide according to WHO. The state of hypercoagulation is a key feature of the course of COVID-19 which often leads to the development of serious cardiovascular events and adverse outcomes. There is a higher risk of all-cause mortality in the COVID-19 cohort with thrombotic complications, and mortality among patients with COVID-19 and PE is significantly higher than in patients with either condition alone, indicating a life-threatening additive effect of the combination of COVID-19 and PE. Thus, it is necessary to study further the features of inflammation and thrombosis parameters in patients with COVID-19 given the high prevalence of thrombotic complications among this group of patients.

Objective. To define features of inflammation and thrombosis laboratory markers in patients with COVID-19 and pulmonary embolism.

Materials and Methods. The study included $n = 116$ patients with COVID-19 hospitalized in 4-th city clinical hospital of Minsk named after N.E. Sauchenko in whom a thrombotic event – pulmonary embolism (PE) – was developed. The mean age of the patients was 64.7 ± 11.3 years, with 53 (45.7%) male and 63 (54.3%) female patients, respectively. The study group consisted of patients with COVID-19 and confirmed diagnosis of PE ($n = 37$) and the comparison group consisted of patients with COVID-19 without PE ($n = 79$). Patients in the groups were comparable by sex, age, presence of traditional risk factors, and COVID-19

severity. The parameters associated with thrombosis were analyzed in general blood count, hemostasiogram, biochemical blood analysis at the moment of confirmation or exclusion of PE using computer tomographic angiography of the pulmonary arteries.

Results. Intergroup comparison of laboratory parameters in the group of patients with COVID-19 and confirmed diagnosis of PE in comparison with the group of patients with COVID-19 without PE showed a significantly higher mean group leukocyte count: $10,59 (6,75-12,6) \times 10^9/L$ versus $7,12 (4,50-9,08) \times 10^9/L$ ($U = 96,5; p < 0,05$); significantly higher mean group level of C-reactive protein (CRP): $120,09 (45,08-164,38) \text{ mg/L}$ versus $54,89 (31,14-96,86) \text{ mg/L}$ ($U = 101,0; p < 0,05$); group mean fibrinogen and D-dimer were significantly higher: $7,03 (5,89-8,28) \text{ g/L}$ versus $5,98 (4,25-6,80) \text{ g/L}$ ($U = 99,0; p < 0,05$) and $2058,5 (826,0-4026,0) \text{ ng/mL}$ versus $982,5 (656,5-1936,0) \text{ ng/mL}$ ($U = 141,5; p < 0,05$) respectively. A higher proportion of individuals with increased prothrombin time was identified: 75.5% ($n = 28$) versus 32.9% ($n = 26$) ($\chi^2 = 6,31; p < 0,05$). In patients with COVID-19 and PE there was a direct moderate relationship between CRP and D-dimer values ($\rho = 0,66; p < 0,05$), a direct moderate relationship between CRP and fibrinogen values ($\rho = 0,61; p < 0,05$).

Conclusion. Patients with new coronavirus infection COVID-19 and PE had a marked increase of inflammatory and thrombotic markers (leukocyte count, CRP, fibrinogen, D-dimer). The relationship between the values of CRP, fibrinogen, D-dimer indicates the association of inflammation with the thrombosis markers level.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – острое респираторное вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2. Вирусная частица новой коронавирусной инфекции состоит из 4-х структурных белков: белок «шип» (S-белок), белок матрикса (М-белок), белок оболочки (Е-белок), нуклеопротеид (N-белок), вирусная оболочка сформирована белками S, E, M, в то время как белок N связан с вирусной РНК (рис. 1).

S-белок SARS-CoV-2, как и в случае другой коронавирусной инфекции (SARS-CoV, MERS-CoV), связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), металло-

протеиназой, обнаруженной в большом количестве в эпителиальных и эндотелиальных клетках дыхательных путей, которая, претерпевая конформационные изменения, позволяет слияние вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина [2]. Последующий каскад взаимодействий вызывает развитие разнообразных клинических проявлений, включающих сухой кашель, ринорею, одышку, лихорадку и другие неспецифические симптомы. Гипервоспалительный иммунный ответ на фоне вирусной инвазии может приводить к крайне неблагоприятному течению заболевания – острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [3]. Однако, помимо легочного повреждения, новая коронавирусная инфекция может провоцировать мультиорганное поражение с высокой

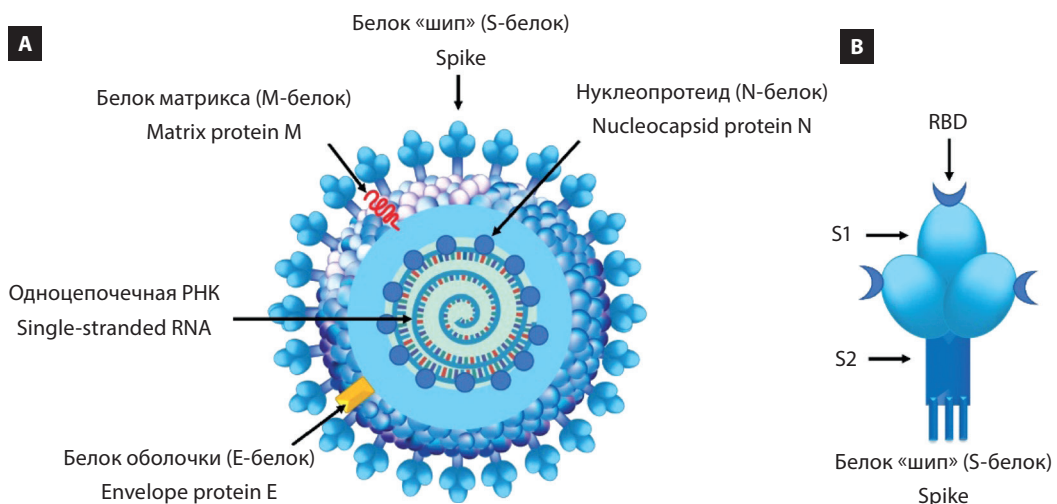


Рисунок 1. А. Структура вирусной единицы SARS-CoV-2. В. Структура белка «шипа» (S-белка) (адаптировано из Rossi et al., 2020 [1])

Figure 1. A. Structure of the SARS-CoV-2 virus. B. Structure of the spike protein (S-protein) (adapted from Rossi et al., 2020 [1])

Примечание: РНК – рибонуклеиновая кислота, RBD – рецептор-связывающий домен; S-белок состоит из двух субъединиц: S1, которая содержит участок связывания с рецептором, и S2, являясь ножкой S белка, впоследствии обеспечивает процесс слияния с клеткой хозяина

Note: RNA – ribonucleic acid, RBD – receptor binding domain; The S-protein consists of two subunits: S1 which contains the receptor binding site and S2 which is the «leg» of the S protein and subsequently provides the fusion process with the host cell

частотой тромботических осложнений [4]. COVID-19-ассоциированный тромбоз может проявляться в виде артериальных или венозных тромбозов: ишемический инсульт, инфаркт миокарда, мезентериальная ишемия, ишемия конечностей, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА) [5, 6].

Согласно данным метаанализа коллектива авторов Tan В.К. et al., частота венозных тромбоземболических событий на фоне COVID-19 составила 14,7%, распространенность ТЭЛА и ТГВ ног составила 7,8% и 11,2% соответственно, а распространенность артериальных тромботических событий (острого коронарного синдрома, инсульта и других) составила 3,9% [7]. Распространенность тромбозов особенно высока у пациентов с тяжелым течением заболевания – у госпитализированных в отделение интенсивной терапии [7, 8].

В группе лиц с тромботическими осложнениями на фоне COVID-19 отмечается более высокий риск смертности от всех причин, а смертность среди пациентов с COVID-19 и ТЭЛА значительно выше, чем у пациентов только с одним из этих состояний, что свидетельствует об угрожающем аддитивном эффекте комбинации COVID-19 и ТЭЛА [9].

Механизмы, лежащие в основе индукции тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции, до конца не изучены. Некоторые авторы предполагают, что патофизиология тромбоза универсальна для всех коронавирусов, в то время как другие считают, что SARS-CoV-2 имеет свои собственные уникальные рецепторы-мишени [3]. В данном контексте важно отметить, что воспаление и тромбоз имеют общие сигнальные пути и что воспалительный ответ способствует активации тромбоцитов и коагуляционного каскада. Связь между воспалением и тромбозом четко прослеживается при развитии сепсис-индуцированной коагулопатии [10]. В пользу данной гипотезы также свидетельствует тот факт, что у пациентов с острой инфекционной респираторной патологией имеется повышенный риск острого коронарного синдрома, инсульта, венозной тромбоземболии [11, 12].

Воспаление является ключевым фактором активации эндотелия в венах и артериях и связующим звеном между инфекцией и тромбозом. «Цитокиновый шторм» способствует переходу фенотипа эндотелия от «защитного» к воспалительному [13]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1, фактор некроза опухоли-альфа приводят к активации эндотелиальных клеток [11]. Активированный сосудистый эндотелий теряет свои физиологические антикоагулянтные и профибринолитические свойства – и таким образом создаются условия для тромбогенеза [14]. При активации эндотелия происходит высвобождение фактора активации тромбоцитов и эндотелина-1, способствующих агрегации тромбоцитов и вазо-

констрикции. Высвобождение фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена и фактора V приводит к усилению тромбообразования. В активированном состоянии эндотелиальные клетки активно экспрессируют молекулы клеточной адгезии: E- и P-селектины, участвующие в процессе скольжения – «роллинге» (от англ. rolling – скатывание) – лейкоцитов по стенке венул, а также происходит экспрессия молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM), приводящие к прочной адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. При активации тромбоцитов происходит высвобождение содержимого их альфа-гранул, в которых кроме провоспалительных и прокоагулянтных факторов, присутствуют молекулы клеточной адгезии. P-селектин, экспрессированный на мембране тромбоцитов, способствует образованию агрегатов с целым рядом воспалительных клеток, включая нейтрофилы и моноциты. Каскад данных событий усиливает выраженность воспалительного ответа и провоцирует тромбообразование (рис. 2) [15, 16]. Воспаление в артериальном русле, влияя на местную гемодинамику, а также на стабильность атеросклеротической бляшки, повышая вероятность ее разрыва или эрозии, также может способствовать тромбозу [16, 17].

Состояние гиперкоагуляции является ключевой особенностью течения COVID-19, которая нередко приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятному прогнозу [18]. Таким образом, учитывая продолжающуюся пандемию COVID-19 – во всем мире было зафиксировано более 600 млн случаев данной инфекции, а также более 6 млн смертей по причине COVID-19, высокую распространенность тромботических осложнений среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ранее накопленные данные об индуцированных коагулопатии и тромбозе на фоне воспаления, выявление особенностей тромбообразования в ответ на инвазию SARS-CoV-2 требует дальнейшего уточнения и проработки.

Цель

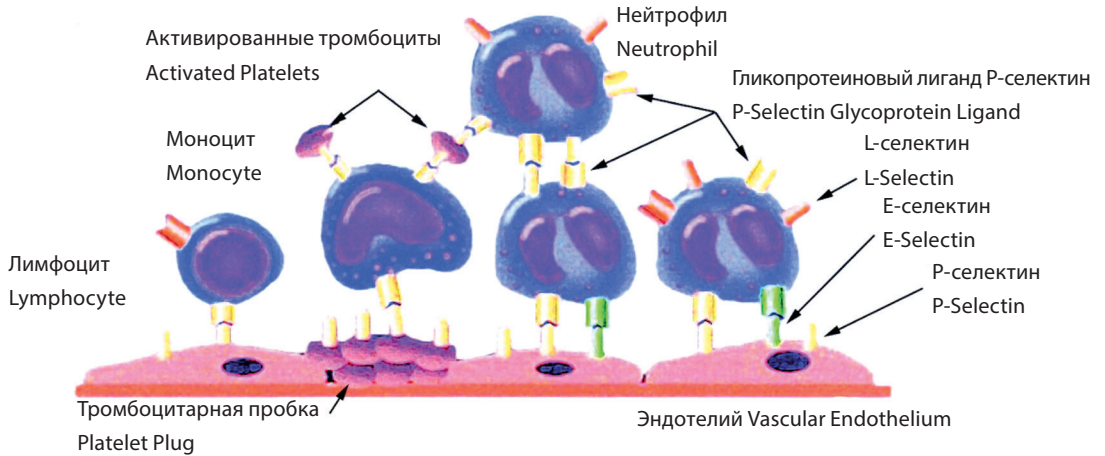
Определить особенности показателей лабораторных маркеров воспаления и тромбоза у лиц с COVID-19 и развившейся тромбоземболией легочной артерии.

Материалы и методы

В исследование включено $n = 116$ пациентов с COVID-19, госпитализированных в УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» г. Минска, у которых развилось тромботическое событие – ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 11,3$ лет, среди них мужчин – 53 (45,7%) и женщин – 63 (54,3%) соот-

Рисунок 2. Тромбогенез при воспалительном повреждении эндотелия (адаптировано по Wakefield et. al 2008 [15])

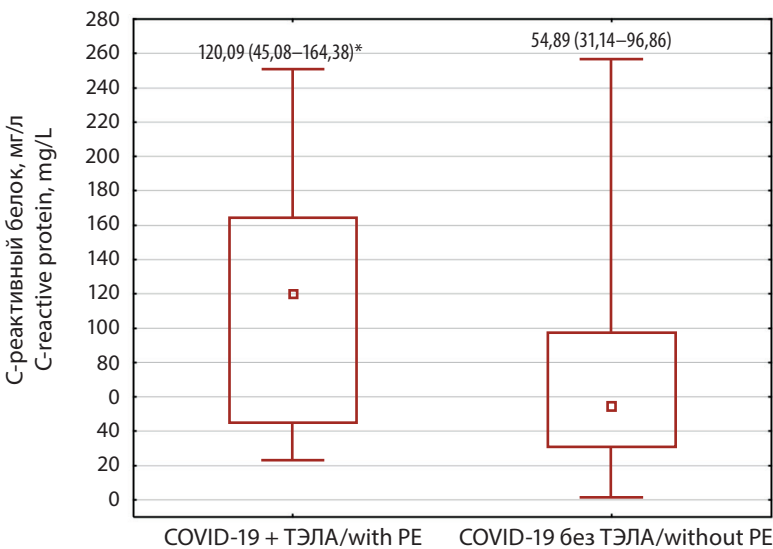
Figure 2. Thrombogenesis in inflammatory endothelial damage (adapted from Wakefield et. al 2008 [15])



ответственно. Исследуемую группу составили пациенты с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА (n = 37), группу сравнения – пациенты с COVID-19 без ТЭЛА (n = 79). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, наличию традиционных факторов риска, степени тяжести COVID-19. Были проанализированы ассоциированное с воспалительным ответом и тромбозом показатели общего анализа крови, коагулограммы, биохимического анализа крови на момент подтверждения либо исключения ТЭЛА с помощью компьютерной томографической ангиографии легочных артерий. Обработка полученных данных выполнялась с помощью программных пакетов MS Excel, Statistica версии 10.0. Сравнения количественных показателей осуществлялось с помощью методики Манна–Уитни (U-тест), сравнение качественных признаков осуществлялось с помощью критерия Хи-квадрат. Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95% – при $p < 0,05$.

Рисунок 3. Среднегрупповые значения С-реактивного белка в исследуемых группах

Figure 3. Mean group values of C-reactive protein in the survey groups



Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Note: * – significant differences at $p < 0,05$, PE – pulmonary embolism

Результаты

В результате межгруппового сравнения лабораторных показателей в группе пациентов с COVID-19 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА в сравнении с группой пациентов с COVID-19 без ТЭЛА было достоверно выше среднегрупповое количество лейкоцитов: $10,59 (6,75–12,6) \times 10^9/\text{л}$ против $7,12 (4,50–9,08) \times 10^9/\text{л}$ ($U = 96,5$; $p < 0,05$); достоверно выше среднегрупповой уровень С-реактивного белка: $120,09 (45,08–164,38)$ мг/л против $54,89 (31,14–96,86)$ мг/л ($U = 101,0$; $p < 0,05$) (рис. 3).

В результате анализа данных коагулограммы в группе пациентов с COVID-19 и ТЭЛА в сравнении с группой без ТЭЛА был выявлен более высокий удельный вес лиц с повышенным значением протромбинового времени: $75,5\% (n = 28)$ против $32,9\% (n = 26)$ ($\chi^2 = 6,31$; $p < 0,05$). У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА в сравнении с группой с COVID-19 без ТЭЛА были достоверно выше среднегрупповые показатели фибриногена и Д-димера: $7,03 (5,89–8,28)$ г/л против $5,98 (4,25–6,80)$ г/л ($U = 99,0$; $p < 0,05$) и $2058,5 (826,0–4026,0)$ нг/мл против $982,5 (656,5–1936,0)$ нг/мл ($U = 141,5$; $p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Среднегрупповое количество тромбоцитов в группе лиц с COVID-19 и ТЭЛА составило $206,0 (178,0–277,0) \times 10^9/\text{л}$ против $177,0 (139,0–216,0) \times 10^9/\text{л}$ в группе лиц без ТЭЛА, однако достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($U = 114,0$; $p > 0,05$).

У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА установлена прямая средней силы связь между значениями СРБ и Д-димера ($\rho = 0,66$; $p < 0,05$), прямая средней силы связь между значениями значениями СРБ и фибриногена ($\rho = 0,61$; $p < 0,05$).

Обсуждение

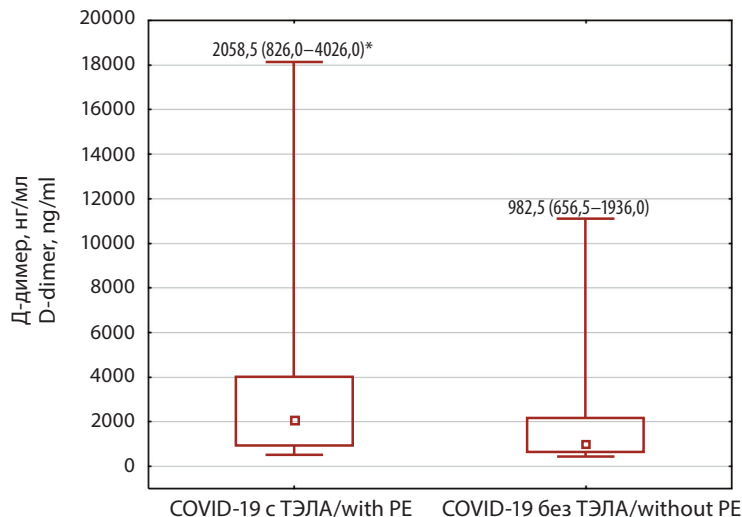
Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 повышает риск тромботических и тромбоэмболических событий, что может быть обусловлено чрезмерным воспалительным ответом, активацией и повреждением эндотелиальных клеток, активацией тромбоцитов и состоянием гиперкоагуляции. COVID-19

приводит к дисрегуляции ренин-ангиотензиновой системы, которая, в свою очередь, усиливает активацию тромбоцитов и усугубляет воспаление [19].

Среди возможных механизмов, лежащих в основе коагуляционной дисфункции, «цитокиновый шторм», по-видимому, играет ключевую роль [20]. Широко используемый в клинической практике показатель – СРБ – является признанным маркером острого воспаления при многих заболеваниях. Он вырабатывается в печени в ответ на повышение провоспалительных цитокинов, а его уровень у пациентов с COVID-19 положительно коррелирует с тяжестью заболевания и неблагоприятными исходами [21].

С целью диагностики тромбоза клиницистами повсеместно используется определение уровня Д-димера, который зачастую повышен у большинства пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Согласно накопленным практическим и научным данным, увеличение концентрации Д-димера и фибриногена на ранних стадиях заболевания COVID-19 связано с тяжестью течения заболевания и неблагоприятным прогнозом, а пациенты с высоким уровнем СРБ и высоким уровнем Д-димера имеют наибольший риск неблагоприятных исходов [22, 23]. Таким образом, результаты лабораторных методов исследования, а именно повышение концентрации СРБ, фибриногена, Д-димера, могут рассматриваться как прогностические маркеры для стратификации риска ТЭЛА у пациентов с COVID-19.

Понимание вклада тромбоза в неблагоприятный прогноз у пациентов с COVID-19 предполагает дальнейшее движение к изу-



Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Note: * – significant differences at $p < 0.05$, PE – pulmonary embolism

чению механизмов развития ТЭЛА и других тромботических событий с целью их предупреждения, а также улучшения качества оказания медицинской помощи на всех ее этапах.

Заключение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и тромботическим осложнением – ТЭЛА, заболевание протекает на фоне выраженного увеличения содержания маркеров воспаления и тромбоза (числа лейкоцитов, СРБ, фибриногена, Д-димера). Связь между значениями СРБ, фибриногена, Д-димера свидетельствует об ассоциации воспаления с уровнем маркеров тромбоза.

Рисунок 4. Среднегрупповые значения Д-димера в исследуемых группах

Figure 4. Mean group values of D-dimer in the survey groups

REFERENCES

- Rossi G.A., Sacco O., Mancino E., Cristiani L., Midulla F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. *Infection*, 2020, vol. 48, no. 5, pp. 665–669.
- Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 2, pp. 281–292.e6.
- Mitkovskaya N.P., Karpov I.A., Arutyunov G.P., Grigorenko Y.A., Ruzanov D.Y., Statkevich T.V., Tarlovskaya E.I. Koronavirusnaya infekciya COVID-19 (obzor mezhdunarodnyh nauchnyh dannyh) [COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data)]. *Neotlazh kardiologiya i kardiovaskulyarny riski*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 784–815. (in Russian).
- Cheng N.M., Chan Y.C., Cheng S.W. COVID-19 related thrombosis: A mini-review [Electronic resource]. *Phlebology*, 2022, vol. 37, no. 5. Mode of access: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/02683555211052170>. – Date of access: 08.11.2022.
- Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A., Bertoletti L., Douplat M., Dargaud Y., Grange C., Lobbes H., Provencher S., Lega J.-C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 10, pp. 970–979.
- Nematzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-associrovannyj arterialnyj tromboz [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avicenny*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 85–94. (in Russian).
- Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A., Bertoletti L., Douplat M., Dargaud Y., Grange C., Lobbes H., Provencher S., Lega J.-C. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*, 2021, vol. 76, no. 10, pp. 970–979.
- Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*, 2020, vol. 120, no. 6, pp. 998–1000.
- Hobohm L., Saegschien I., Barco S., Farmakis I.T., Fedeli U., Koelme S., Gori T., Espinola-Klein C., Münzel T., Konstantinides S., Keller K. COVID-19 infection and its impact on case-fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2022, vol. 18. doi: 10.1183/13993003.00619-2022.
- Semerarò N., Ammolto C.T., Semerarò F., Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 650–658.
- Vazquez-Garza E., Jerjes-Sanchez C., Navarrete A., Joya-Harrison J., Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, vol. 44, no. 3, pp. 377–385.
- Pleshko A., Mitkovskaya N., Grigorenko E., Yushkevich E., Blatun V. Serdechno-sosudistye sobytiya u pacientov s vnebolnichnoj pnevmoniej [Cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 578–591. (in Russian).

- Pleshko A.A., Petrova E.B., Gunich S.V., Rakovich S.V., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Koronavirusnaya infekciya (SARS-CoV-2): fokus na SOVID-19 associrovannuyu koagulopatiyu [Coronavirus infection (SARS-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy]. *Neotlazh kardiologiya i kardiovaskulyarny riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1223–1233. (in Russian).
- Birhuber A., Fließer E., Gorkiewicz G., Zacharias M., Seeliger B., David S., Welte T., Schmidt J., Olschewski H., Wygrecka M., Kwapiszewska G. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur Respir J*, 2021, vol. 58, no. 3, pp. 2100377.
- Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Mechanisms of Venous Thrombosis and Resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, vol. 28, no. 3, pp. 387–391.
- Gasecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A., Giustozzi M., Parker W., Caldeira D., Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, vol. 35, no. 2, pp. 215–229.
- Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S., Tokgözoğlu L., Lewis E.F. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primer*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 56.
- Pleshko A., Petrova E., Grigorenko E., Mitkovskaya N. Serdechno-sosudistye sobytiya u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciyey COVID-19 [Cardiovascular Events in Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 580–595. (in Russian).
- Sriram K., Insel P.A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*, 2021, vol. 101, no. 2, pp. 545–567.
- Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S., Garrafa E., Martini G., Tincani A., Andreoli L., Franceschini F. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*, 2021, vol. 46, pp. 100745.
- Zhou F. Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062.
- Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*, 2020, vol. 13, no. 11, pp. 1265–1275.
- Smlowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S., Berger J.S. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 23, pp. 2270–2279.

Поступила 21.10.2022