

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1223>

# КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (SARS-CoV-2): ФОКУС НА COVID-19 АССОЦИИРОВАННУЮ КОАГУЛОПАТИЮ

А.А. Плешко<sup>1</sup>, Е.Б. Петрова<sup>1,2</sup>, С.В. Гунич<sup>3</sup>, С.В. Ракович<sup>1,4</sup>, Е.А. Григоренко<sup>1,2</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1,2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь<sup>2</sup>УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», г. Минск, Беларусь<sup>3</sup>УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск, Беларусь<sup>4</sup>

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-08:616.151.5

**Ключевые слова:** *коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, коагулопатия, гемостаз, венозная тромбоземболия, тромбоземболия легочной артерии, острый респираторный дистресс-синдром.*

**для ЦИТИРОВАНИЯ.** А.А. Плешко, Е.Б.Петрова, С.В.Гунич, С.В.Ракович, Е.А.Григоренко, Н.П. Митьковская. Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2): фокус на COVID-19 ассоциированную коагулопатию. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 1, С. 1223–1233.

Пандемия *coronavirus disease 2019* (COVID-19), официально объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 года, потрясает немыслимой скоростью распространения коронавирусной инфекции и большим числом жертв. С начала пандемии по всему миру зарегистрировано более 171 млн подтвержденных случаев COVID-19, включая более 3,6 млн смертельных исходов.

Высокая частота венозных тромбоземболических осложнений и не ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) – ассоциированной гибели пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), несмотря на проводимую антитромботическую терапию, может свидетельствовать о необходимости более интенсифицированного персонализированного режима профилактических мероприятий.

Респираторные вирусы, такие как вирус гриппа А H1N1, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, обладающие выраженным тропизмом к эпителию дыхательных путей, способны вызывать вирусные пневмонии и, в тяжелых случаях, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Проанализированные данные наталкивают на гипотезу, что микроваскулярный тромбоз, а не снижение комплаенса легких, способствует нарушению оксигенации у пациентов с COVID-19. Накопленный опыт курации пациентов с SARS-CoV-2 свидетельствует, что патофизиология системного микротромбоза, связанного с COVID-19, может отличаться от таковой при сепсис-индуцированном синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме). В отличие от сепсис-индуцированной коагулопатии, синдром потребления тромбоцитов, факторов свертывания крови, фибриногена, а также кровотечения у пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2 встречаются редко, что позволяет предположить, что ДВС-синдром не является частым осложнением COVID-19. Развитие у пациентов с SARS-CoV-2 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла позволяет рассматривать COVID-19 как системный «тромбовоспалительный» синдром. По данным международных аналитических исследований, удельный вес тромбозов и тромбоземболических осложнений колеблется в зависимости от степени тяжести заболевания и у пациентов с умеренным течением COVID-19 встречается от 0,9% до 6,5%, а у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, составляет по данным различных авторов от 8% до 69%. Удельный вес острой артериальной непроходимости у пациентов с SARS-CoV-2 варьирует от 0,39% до 11,1%.

Коллективом авторов проведен ретроспективный анализ медицинских карт 7607 пациентов, находившихся на лечении в период с 23 марта по 31 декабря 2020 года в инфекционных отделениях УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», развернутых для лечения лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Удельный вес пациентов, у которых в заключительном диагнозе отражена тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), составил 2,1% (n = 163), удельный вес пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) – 0,9% (n = 68); в структуре лиц с ТГВ осложнение ТЭЛА составило 58,8% (n = 40).

Разброс данных отечественных и зарубежных исследований, по-видимому, связан с различной диагностической тактикой при верификации диагноза ТЭЛА и ТГВ: использование дуплексного ультразвукового исследования сосудов и/или компьютерной томографической ангиографии (КТА) легких в качестве скрининговых методик, включение авторами в публикации различных клинических точек (симптомной и/или бессимптомной венозной тромбоземболии), отсутствие единообразных подходов к тромбопрофилактике, а также популяционные различия в выборке пациентов.

На сегодняшний день назрела острая необходимость проведения более углубленных исследований патогенеза и молекулярных основ тромбоза у пациентов с COVID-19, установления прогностической ценности изменений системы гемостаза, связанных с SARS-CoV-2. Учитывая неизвестные отдаленные результаты у реконвалесцентов COVID-19, большое количество исследований, сигнализирующих о наличии инвалидирующих последствий, и необходимости последующей полноценной медикаментозной и немедикаментозной реабилитации, актуальным остается поиск новых биомаркеров, в том числе коагуляции, фибринолиза, активации эндотелия, ассоциированных с течением, ранними исходами и поздними осложнениями у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

В публикации представлен краткий обзор особенностей показателей системы гемостаза у пациентов с SARS-CoV-2, данные о распространенности венозных тромбоземболических событий у пациентов с COVID-19, проанализированы наиболее значимые патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Поиск литературы проведен вручную за период с 1 января 2020 по 30 апреля 2021 года в базах данных MEDLINE/PubMed, Embase среди англоязычных и в eLIBRARY.ru среди отечественных источников соответственно. Авторами также был проверен сервер препринтов medRxiv, чтобы отслеживать быстро меняющуюся информацию о COVID-19.

# CORONAVIRUS INFECTION (SARS-CoV-2): FOCUS ON COVID-19 ASSOCIATED COAGULOPATHY

A.A. Pleshko<sup>1</sup>, E.B. Petrova<sup>1,2</sup>, S.V. Gunich<sup>3</sup>, S.V. Rakovich<sup>1,4</sup>, E.A. Grigorenko<sup>1,2</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>1,2</sup>

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>1</sup>

"Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus<sup>2</sup>

4th city clinical hospital named after N.E. Savchenko, Minsk, Belarus<sup>3</sup>

City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus<sup>4</sup>

**Key words:** coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, coagulopathy, hemostasis, venous thromboembolism, pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome.

**FOR REFERENCES.** A.A. Pleshko, E.B. Petrova, S.V. Gunich, S.V. Rakovich, E.A. Grigorenko, N.P. Mitkovskaya. Coronavirus infection (Sars-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1223–1233.

Officially announced by the World Health Organization (WHO) in March 2020, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is terrifying with the unimaginable rate of spreading and the large number of deaths. More than 171 million COVID-19 cases including more than 3,6 million deaths have been confirmed worldwide since the start of the pandemic.

The high incidence of venous thromboembolic events and non-ARDS (acute respiratory distress syndrome) associated death of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, despite prophylactic antithrombotic therapy, may indicate the need for a more intensified personalized regime of preventive measures.

Respiratory viruses such as influenza A H1N1, SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 are known for their affinity for respiratory epithelium and can cause viral pneumonias and, in severe cases, acute respiratory distress syndrome (ARDS). The analyzed data bring up to the hypothesis that microvascular thrombosis, rather than decreased lung compliance, provides oxygenation impairment in COVID-19 patients. The accumulated experience in the management of patients with SARS-CoV-2 indicates that the pathophysiology of systemic microthrombosis associated with COVID-19 may differ from that in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation (DIC). In contrast to sepsis-induced coagulopathy consumption of platelets, clotting factors, fibrinogen, and bleeding are rare in patients with severe SARS-CoV-2, suggesting that DIC is not a common complication of COVID-19. The development of micro- and macrovascular thrombosis of venous and arterial beds in patients with SARS-CoV-2 makes it possible to consider COVID-19 as a systemic "thromboinflammatory" syndrome. According to the international analytical studies, the prevalence of thrombosis and thromboembolic complications ranges from 0.9% to 6.5 in patients with a moderate COVID-19, and from 8% to 69% in patients treated in intensive care unit. The prevalence of acute arterial obstruction in SARS-CoV-2 patients ranges 0.39% to 11.1%.

The team of authors carried out a retrospective analysis of the medical records of 7607 patients having been treated between March 23 and December 31,

2020 at the infectious disease departments of the 4th city clinical hospital named after N.E. Savchenko. The prevalence of patients with pulmonary embolism (PE) in the final diagnosis was 2.1% (n = 163), the prevalence of patients with deep vein thrombosis (DVT) was 0.9% (n = 68), in the structure of patients with DVT the complication of PE was 58.8% (n = 40).

The spread of national and foreign data may apparently be related to different diagnostic tactics in verifying the diagnosis of VTE and DVT: the use of duplex ultrasound vascular examination and/or computed tomographic angiography (CTA) of the lungs as screening techniques, the inclusion of different clinical points (symptomatic and/or asymptomatic VTE) by authors in publications, the lack of uniform approaches to thromboprophylaxis, and population differences in the patient samples.

There is an urgent need for more in-depth studies of the pathogenesis and molecular basis of thrombosis in patients with COVID-19 to establish the prognostic value of changes in the hemostasis system associated with SARS-CoV-2. Considering unknown long-term results in COVID-19 convalescents, many studies signaling the presence of disabling consequences and the need for subsequent full medical and non-medical rehabilitation, the search for new biomarkers, such as of coagulation, fibrinolysis, activation of endothelium, that are associated with the course, early outcomes and delayed complications in patients with coronavirus infection (SARS-CoV-2) remains relevant.

The publication presents a brief review of the characteristics of the hemostasis system in patients with SARS-CoV-2, data on the prevalence of venous thromboembolic events in patients with COVID-19, analysis of the most significant pathophysiological mechanisms underlying the development of COVID-19-associated coagulopathy. The literature search was performed manually for the period from January 1, 2020 to April 30, 2021 in MEDLINE/PubMed, Embase databases among English language sources and in LIBRARY.ru among domestic sources, respectively. The authors have also checked the medRxiv preprints server to keep up to date with rapidly changing information about COVID-19.

Уже не одно столетие мировому сообществу хорошо известны вирусы, вызывающие тяжелые повреждения легких, способные приводить к смертельному исходу. К группе высокопатогенных респираторных инфекций относятся различные серотипы вируса гриппа, послужившие причиной пандемии испанского гриппа (H1N1; 1918 г.), азиатского гриппа (H2N2; 1957 г.), гонконгского гриппа

(H3N2, 1968 г.), эпидемии птичьего гриппа (H5N1, H7N9, H10N8; 1997–2014 гг.) [1–4].

В XXI веке человечество столкнулось с новой смертельной угрозой: коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV; 2002–2003 гг.), коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV с 2013 г.) и впервые выявленной коронавирусной инфекцией

2019 года (SARS-CoV-2), вызывающей coronavirus disease 2019 (COVID-19) [5].

Пандемия COVID-19, официально объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в марте 2020 года, потрясает немыслимой скоростью распространения инфекции и большим числом жертв. Согласно последним опубликованным статистическим данным, в США третьей по частоте причиной смерти в 2020 году был COVID-19 (325 умерших на 100 тыс. чел.), уступая только онкологическим заболеваниям (385 умерших на 100 тыс. чел.) и болезням системы кровообращения (БСК) (412 умерших на 100 тыс. чел.) [6]. С начала пандемии зарегистрировано более 171 млн подтвержденных по всему миру случаев COVID-19, включая более 3,6 млн смертельных исходов [7].

Респираторные вирусы, такие как вирус гриппа А H1N1, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, обладающие выраженным тропизмом к эпителию дыхательных путей, способны вызывать вирусные пневмонии и, в тяжелых случаях, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Как известно, ОРДС возникает вследствие диффузного повреждения альвеол, развивающегося на фоне выраженного локального и системного воспалительного ответа, приводящего к повреждению капиллярного эндотелия и альвеолярного эпителия, в результате чего развивается альвеолярный отек. Как следствие – нарушение газообмена, снижение комплаенса легких и повышение легочного артериального давления [8].

Вместе с тем каждому вирусному агенту присущи свои патофизиологические особенности. Так, у пациентов с вирусом гриппа А (ВГА) (H1N1) и классическим ОРДС, требующим респираторной поддержки, снижен комплаенс легочной ткани из-за повышенного давления плато [9]. Исключительной особенностью ассоциированного с COVID-19 остро респираторного дистресс-синдрома является зафиксированный факт значимо более высокого комплаенса дыхательной системы пациентов в сравнении с ОРДС иной этиологии, несмотря на то, что первый характеризуется более тяжелой артериальной гипоксемией [10–12]. Проанализированные данные наталкивают на гипотезу, что микроваскулярный тромбоз, а не снижение комплаенса легких, способствует нарушению оксигенации у пациентов с COVID-19 [13]. Данная гипотеза находит свое подтверждение в исследовании Maximilian M. et al.: при изучении аутопсийного материала пациентов, умерших от ОРДС, ассоциированного с COVID-19, в сравнении с аутопсийным материалом пациентов, умерших от ОРДС, ассоциированного с ВГА (H1N1), микротромбоз альвеолярных капилляров был распространен в 9 раз чаще ( $p < 0,001$ ) у пациентов с SARS-CoV-2 [14].

Рассматривая патогенез системного тромбоза и тромбоэмболических осложнений, стоит отметить, что при патологии любого генеза у пациентов в критическом состоянии частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ), несмотря на адекватно проводимую тромбопрофилактику, составляет от 5% до 10% [15]. Делая фокус на ассоциированные с респираторной вирусной инфекцией тромбоэмболические события, нельзя не отметить их высокую распространенность среди пациентов с ВГА (H1N1) и коронавирусными инфекциями. В исследовании Bunce P.E. et al., изучавшем тромбоэмболические сосудистые события у пациентов с H1N1, было выявлено 7 (5,9%) таких событий (4 венозных и 3 артериальных) среди 119 пациентов [16]. По данным же другого исследования, включавшего 36 пациентов с тяжелым ОРДС, ассоциированным с пневмонией вирусного генеза (H1N1), у 44% наблюдались ВТЭ [17]. Тромбоэмболические осложнения наблюдались и у пациентов с SARS-CoV [18]. По результатам проведенного в Сингапуре патологоанатомического исследования 8 подтвержденных случаев SARS-CoV были выявлены: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у четырех пациентов, тромбоз глубоких вен (ТГВ) – у трех пациентов, распространенные полиорганные инфаркты, вызванные тромбозом, – у двух пациентов [19]. В другом исследовании, включавшем данные 206 пациентов с SARS-CoV, сообщалось о 5 случаях ишемического инсульта у инфицированных, а у 30% пациентов в критическом состоянии отмечалась ВТЭ [20]. На данный момент нет опубликованных сведений о тромбоэмболических событиях у пациентов с MERS-CoV [18].

По данным международного аналитического исследования Nigel Mackman et al., удельный вес ВТЭ у пациентов с умеренным течением COVID-19 составляет от 0,9% до 6,5%; у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии с тяжелым течением SARS-CoV-2, колеблется от 8% до 69% [13] (таблица 1). Удельный вес острой артериальной непроходимости у пациентов с SARS-CoV-2 варьирует от 0,39% до 11,1% [21].

Истинная частота развития ТЭЛА у пациентов с COVID-19 неизвестна. По данным наиболее масштабного систематического обзора с метаанализом данных 27 исследований, содержащего сведения о 3342 пациентах с COVID-19, доля лиц с венозными тромбоэмболиями – ТГВ и ТЭЛА – у пациентов с SARS-CoV-2 составила 16,5% и 14,8% соответственно [48]. У 42,4% пациентов с ТЭЛА также был диагностирован ТГВ. В представленном метаанализе совокупная частота ТЭЛА у пациентов, поступивших в ОИТ, составила 24,7%, у пациентов, не нуждавшихся в интенсивной терапии, – 10,5%. Удельный

Таблица 1.  
Распространенность ВТЭ у пациентов с COVID-19  
(адаптировано по Mackman N. et al., 2020 [13])

Страна	Число пациентов	ОИТ	Не в ОИТ	АК	ВТЭ, %	ТЭЛА, %	ТГВ, %
Нидерланды	184	+	-	Да	37	35	0.5
Китай	81	+	-	Нет	-	-	25
Франция	26*	+	-	Да	69	23	69
Нидерланды	74	+	-	Нет	25	-	-
США	144	+	-	Да	7.6	-	-
Франция	107	+	-	Да	-	20.6	-
Франция	150	+	-	Да	-	16.7	-
Китай	45	+	-	Нет	6.7	-	-
США	400	+	+	Да	4.8	-	-
Нидерланды	124	-	+	Да	6.5	-	-
США	166	-	+	Да	3.1	-	-
Китай	143	-	+	Нет	-	-	46.1
Италия	388	-	+	Да	-	-	0
Испания	156**	-	+	Да	-	-	14.7***
Китай	211	-	+	Нет	0.9	-	-

Примечания: ОИТ – отделение интенсивной терапии, АК – сведения о применении антикоагулянтов, ВТЭ – венозная тромбоземболия, ТЭЛА – тромбоземболия лёгочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен; \* – УЗИ вен как скрининговая методика. \*\* – D-димер > 1000 нг/мл. \*\*\* – бессимптомно.

Table 1.  
Incidence of VTE in COVID-19 patients (adapted from Mackman N. et al., 2020 [13])

Страна	No. of Patients	ICU	Non-ICU	AC	VTE, %	PE, %	DVT, %
The Netherlands	184	+	-	Y	37	35	0.5
China	81	+	-	N	-	-	25
France	26*	+	-	Y	69	23	69
The Netherlands	74	+	-	Y	25	-	-
The United States	144	+	-	Y	7.6	-	-
France	107	+	-	Y	-	20.6	-
France	150	+	-	Y	-	16.7	-
China	45	+	-	N	6.7	-	-
The United States	400	+	+	Y	4.8	-	-
The Netherlands	124	-	+	Y	6.5	-	-
The United States	166	-	+	Y	3.1	-	-
China	143	-	+	N	-	-	46.1
Italy	388	-	+	Y	-	-	0
Spain	156**	-	+	Y	-	-	14.7***
China	211	-	+	N	0.9	-	-

Note: ICU, intensive care unit, AC – indicates anticoagulant, VTE – venous thromboembolism, DVT – deep vein thrombosis, PE – pulmonary embolism; N – no and Y – yes. \* – Complete duplex ultrasound standard of care. \*\* – D-dimer >1000 ng/mL. \*\*\* – asymptomatic.

вес лиц с развитием ТЭЛА среди инфицированных SARS-CoV-2 пациентов превышал аналогичный результат пациентов, нуждавшихся в госпитализации в ОИТ с вирусной пневмонией других этиологий [43].

Коллективом авторов проведен ретроспективный анализ медицинских карт 7607 пациентов, находившихся на лечении в период с 23 марта по 31 декабря 2020 года в инфекционных отделениях УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», развернутых для лечения лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Удельный вес лиц, у которых была отражена ТЭЛА в заключи-

тельном диагнозе, составил 2,1% (n = 163). В структуре пациентов с ТЭЛА удельный вес лиц, которые первично были госпитализированы в ОИТ, составил 12,3% (n = 20), диагноз ТЭЛА был подтвержден данными КТ-ангиографии легких – у 17,8% (n = 29), отмечалось сочетание ТГВ и ТЭЛА – у 24,5% пациентов (n = 40). Среди 7607 пациентов, пролеченных в 2020 году в инфекционных отделениях УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко», удельный вес лиц с ТГВ составил 0,9% (n = 68), в структуре лиц с ТГВ осложнение ТЭЛА составило 58,8% (n = 40).

Разброс данных отечественных и зарубежных исследований, по-видимому, связан с различной диагностической тактикой при верификации диагноза ТЭЛА и ТГВ: использование дуплексного ультразвукового исследования сосудов и/или компьютерной томографической ангиографии (КТА) легких в качестве скрининговых методов, включение авторами в публикации различных клинических точек (симптомной и/или бессимптомной ВТЭ), отсутствие единообразных подходов к тромбопрофилактике, а также популяционные различия в выборке пациентов.

### Особенности показателей системы гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2)

Одним из наиболее часто дискутируемых лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19 выступает уровень D-димера [22, 23]. По данным ретроспективного анализа медицинских карт 1099 пациентов с SARS-CoV-2 из более чем 550 больниц Китайской Народной Республики, повышение уровня D-димера  $\geq 0,5$  мг/л было отмечено практически у половины госпитализированных лиц, из них – у 43,0 % с умеренным и у 60,0 % с тяжелым течением COVID-19 [24]. Tang et al. в своем исследовании [25] продемонстрировали значимые отклонения от нормы показателей системы гемостаза по уровню D-димера, протромбинового времени (ПВ) и фибриногена при поступлении у пациентов, впоследствии умерших от COVID-19, по сравнению с выжившими. В другом ретроспективном анализе данных 343 пациентов из китайской провинции Ухань, уровень D-димера  $\geq 2,0$  мкг/дл был ассоциирован с более высокой смертностью среди пациентов с SARS-CoV-2 [26].

К обращающим на себя пристальное внимание врачей различных специальностей показателям системы гемостаза у пациентов с COVID-19 можно отнести ПВ и уровень тромбоцитов. По данным ряда зарубежных исследований, на момент поступления в стационар было отмечено повышение ПВ у па-

циентов, нуждавшихся в интенсивной терапии и/или впоследствии умерших, в сравнении с выжившими пациентами [25, 27]. По данным метаанализа, включающего в себя 84 исследования, были установлены достоверно более высокие значения ПВ у 1041 пациента с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с 3835 пациентами с умеренным течением, а также достоверно более высокие значения ПВ у 840 человек, умерших от коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), по сравнению с 3287 выжившими пациентами. Достоверных отличий по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) между 1018 пациентами с тяжелым течением COVID-19 и 3976 пациентами с умеренным течением, и между 475 умершими от COVID-19 и 2774 выжившими выявлено не было [28]. Накопленные данные позволили выдвинуть несколько гипотез, согласно одной из которых повышение активности фактора VIII нивелирует пролонгацию АЧТВ [29]. С другой стороны, учитывая печеночное происхождение факторов свертывания крови и короткий период полувыведения фактора VII, также можно предположить, что повышенные значения ПВ с нормальными значениями АЧТВ могут быть связаны с развитием печеночной дисфункции на фоне коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) [28, 30].

Тромбоцитопения при инфекционной патологии является настораживающим симптомом, ассоциированным с высокой смертностью у пациентов с сепсисом [31]. По данным отечественных и зарубежных исследований, при поступлении в стационар тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ) редко регистрируется у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), чаще наблюдается на 2–3 неделе заболевания, а ее появление и тяжесть ассоциирована с высокой смертностью данной категории лиц [28]. Существует несколько теорий патогенеза тромбоцитопении у пациентов с коронавирусной инфекцией. При COVID-19 снижение уровня тромбоцитов может развиваться вследствие непосредственного повреждающего вирусного воздействия на костный мозг либо в результате интенсивного высвобождения цитокинов [32]. Коллектив авторов Yang et al. в своем ретроспективном исследовании выявил тромбоцитопению у 20,7% из 1476 госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) и продемонстрировал, что низкий уровень тромбоцитов был связан со смертностью, даже с учетом поправки на возраст и пол [33]. По данным метаанализа, включавшего данные девяти ретроспективных исследований, тромбоцитопения была ассоциирована с более чем с пятикратно повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [34].

Средняя концентрация фибриногена у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, обычно

колеблется в пределах верхней границы нормы, что может быть обусловлено продолжающимся воспалительным процессом в организме. По данным метаанализа [28], в 18 исследованиях уровень фибриногена был достоверно выше у 469 пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сравнении с 1434 пациентами с умеренной формой заболевания. Вместе с тем зафиксировано, что внезапное снижение концентрации фибриногена  $< 1,0$  г/л незадолго до смерти было типичным для многих пациентов с COVID-19 в китайских центрах оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией [25].

В большинстве отделений интенсивной терапии обычной практикой является мониторинг гемостатических маркеров для динамической оценки статуса коагулопатии. Согласно руководству Международного общества по тромбозу и гемостазу (The International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) по диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, в дополнение к количеству тромбоцитов, ПВ и уровню D-димера рекомендуется определять уровень фибриногена [35]. Коллектив авторов Tang et al [25] в своей работе отметил развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) на 4-й день у 71,4% умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с 0,6% выживших пациентов с ДВС-синдромом. В работе авторы отразили статистически значимое увеличение значений D-димера и ПВ, снижение уровня фибриногена у умерших на 10-й и 14-й дни заболевания. Данное исследование в очередной раз наглядно продемонстрировало огромную важность динамического лабораторного контроля показателей гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Диагностические критерии ДВС-синдрома ISTH включают в себя особую категорию коагулопатии, развивающейся на фоне сепсиса, – «сепсис-индуцированную коагулопатию» [36]. Нарушение свертываемости крови при SARS-CoV-2 имеет свои отличительные особенности: повышенный уровень фибриногена при очень умеренном уровне тромбоцитопении, несмотря на заметное повышение значений D-димера. Данный факт побудил ученое сообщество предложить новый термин – «COVID-19-ассоциированная коагулопатия».

Накопленные данные о сепсис-индуцированной коагулопатии продемонстрировали, что мониторинг ПВ, D-димера, количества тромбоцитов и фибриногена может быть полезным для определения прогноза течения заболевания у пациентов с COVID-19, которым требуется госпитализация. В связи с чем ISTH подготовило простые рекомендации стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) при

поступлении в стационар в зависимости от выраженности нарушений свертывающей системы, сформулировало основные подходы к ведению пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией (рисунок 1) [37].

### **Патофизиологические аспекты тромбоза, предполагаемая роль дисфункции эндотелия в развитии COVID-19 ассоциированной коагулопатии**

Вирус SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2) в качестве своего основного рецептора. Этот мембранный белок экспрессируется в кровеносных сосудах, легких, сердце, почках и во многих других тканях. Выдвинута гипотеза, что взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к локальному и системному воспалительному ответу, повреждению эндотелия и дисбалансу между про- и антикоагулянтными факторами, в результате чего и развивается микро- и макрососудистый тромбоз [38].

На данный момент нет научно обоснованных данных, позволяющих исключить направленный вирус-опосредованный эффект на систему гемостаза у пациентов с COVID-19. Логично предположить, что данные нарушения могут быть напрямую связаны с состоянием макроорганизма при данной инфекции: развитие гипоксии в сочетании с тромбовоспалением, поддерживаемым дисфункцией эндотелия и прокоагулянтным статусом [39]. Таким образом, развитие у пациентов с SARS-CoV-2 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла позволяет рассматривать COVID-19 как системный «тромбовоспалительный» синдром. [40]. Указанные особенности также нашли свое отражение в патофизиологической концепции MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome), трактуемой развивающийся при COVID-19 синдром коронавируса-индуцированного обструктивного тромботического воспаления микрососудистого русла лёгких как «атипичное проявление острого респираторного дистресс-синдрома» [41].

В данном контексте интересно будет отметить, что обнаружена прямая связь между значениями С-реактивного белка (СРБ) и ПВ [28]. Уровни СРБ коррелируют с интенсивностью системного воспаления, и, поскольку гемостаз и воспаление тесно связаны [42], это подтверждает гипотезу о системной активации системы свертывания крови в ответ на гиперпродукцию сигнальных молекул, участвующих в регуляции воспалительного ответа. Данный факт согласуется с увеличением уровня фибриногена у пациентов с тяжелым течением с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) [23].

Все больший интерес научного сообщества вызывает роль дисфункции эндотелия в патогенезе COVID-19. Впервые на тесную связь между состоянием эндотелия и свертывающей системы крови обратил внимание Ф. Конгейм (1865), который полагал, что кровь в сосудах остается жидкой, пока контактирует с неповрежденным эндотелием [43]. Ассоциированная с COVID-19 гипоксия приводит к вазоконстрикции и снижению кровотока по микроциркуляторному руслу, что способствует усугублению эндотелиальной дисфункции [39, 44].

Базальная функция эндотелия заключается в синтезе большого числа тромбогенных и вместе с тем атромбогенных факторов, соотношение между которыми определяет тромборезистентность и тромбогенность сосудистой стенки. Гипоксия любого генеза сдвигает антитромботический и противовоспалительный «фенотип» эндотелия в сторону прокоагулянтного и провоспалительного, в том числе за счет изменения транскрипционных факторов, таких как фактора 1 раннего ответа роста (EGR-1 – early growth response factor 1) и фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1 hypoxia-inducible factor 1). Подобный механизм убедительно был продемонстрирован на примере пациентов инфекционного профиля с ОРДС без SARS-CoV-2 [45]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, связанная с COVID-19, вызывает повреждение эндотелия, что приводит к высвобождению сверхбольших мультимеров фактора фон Виллебранда (ULvWF – ultralarge von Willebrand factor multimers), участвующих в первичном гемостазе, и гиперэкспрессии тканевого фактора [23, 25, 45]. По данным R. Escher et al. [46] у пациентов с COVID-19, ранее здоровых, уже на 21-й день пребывания в стационаре уровень фактора фон Виллебранда (vWF) был в 3 раза выше нормы. Высказывается предположение, что активность металлопротеазы ADAMTS-13, также известной как протеаза, расщепляющая фактор фон Виллебранда, при COVID-19 снижена (проявление печеночной дисфункции), как следствие – преобладают более крупные мультимеры vWF (ULvWF), имеющие наибольшую активность. ULvWF выступает в роли «моста» между активированными тромбоцитами, поврежденными эндотелиальными клетками и субэндотелием. Циркулирующие моноциты, нейтрофилы, тромбоциты и микрочастицы связываются с активированным эндотелием и локально экспрессируют и высвобождают тканевой фактор, нейтрофилами образуются внеклеточные ловушки (NETs – neutrophil extracellular traps), что способствует инициации внешнего пути свертывания крови. Следовательно, генерируется избыточное количество тромбина с последующим развитием гиперкоагуляционного состояния [47, 48] (рисунок 2).



Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и коагулопатией, основанный на общедоступных лабораторных маркерах (адаптировано по Thachil J. et al., 2020 [37])

Примечание: \* – список показателей приведен в порядке убывания значимости, \*\* – определение уровня фибриногена может быть недоступно в ряде лабораторий, однако мониторинг его уровня может быть полезен после госпитализации пациента \*\*\* – хотя верхняя граница точно не определена, значимым можно считать повышение уровня D-димера в 3–4 раза, однако в представленной схеме любое повышение уровня D-димера может считаться существенным

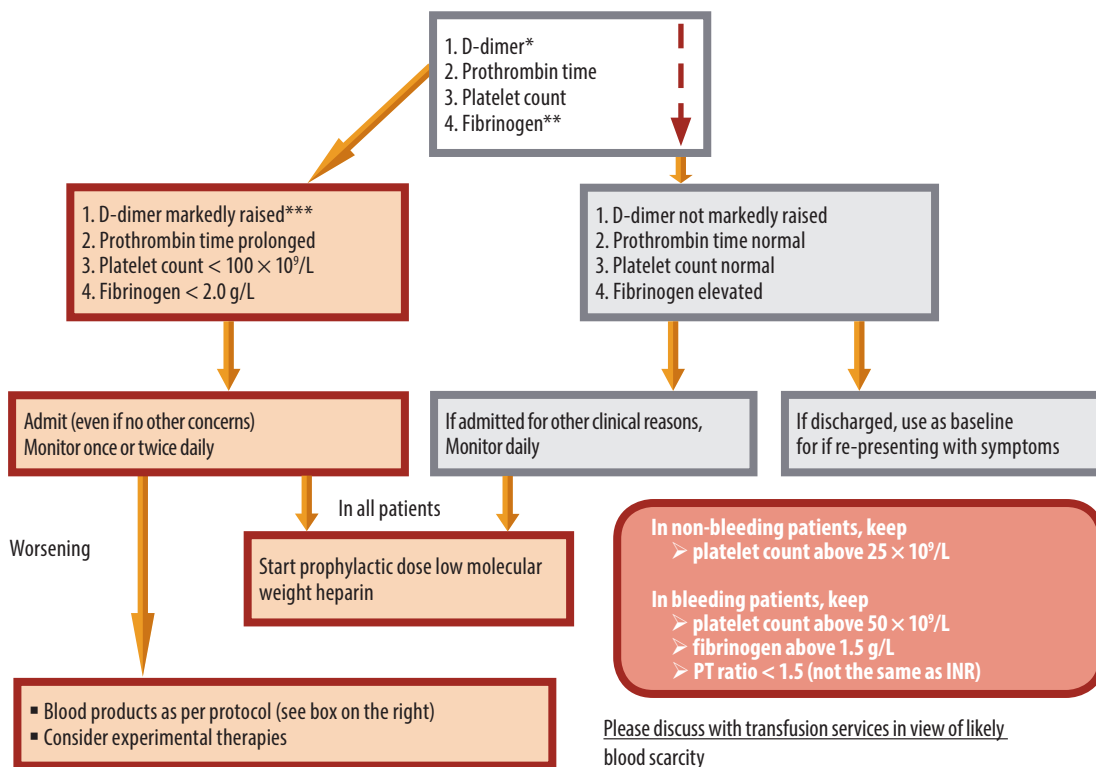


Figure 1. Algorithm for the management of coagulopathy in COVID-19 based on simple laboratory markers (adapted from Thachil J. et al., 2020 [37])

Note: \* – the list of markers is given in decreasing order of importance, \*\* – performing fibrinogen assays may not be feasible in many laboratories but monitoring the levels can be helpful after patient admission, \*\*\* – although a specific cut-off cannot be defined, a three- to four-fold increase in D-dimer values may be considered significant. Any one of the values in this table may be considered significant.

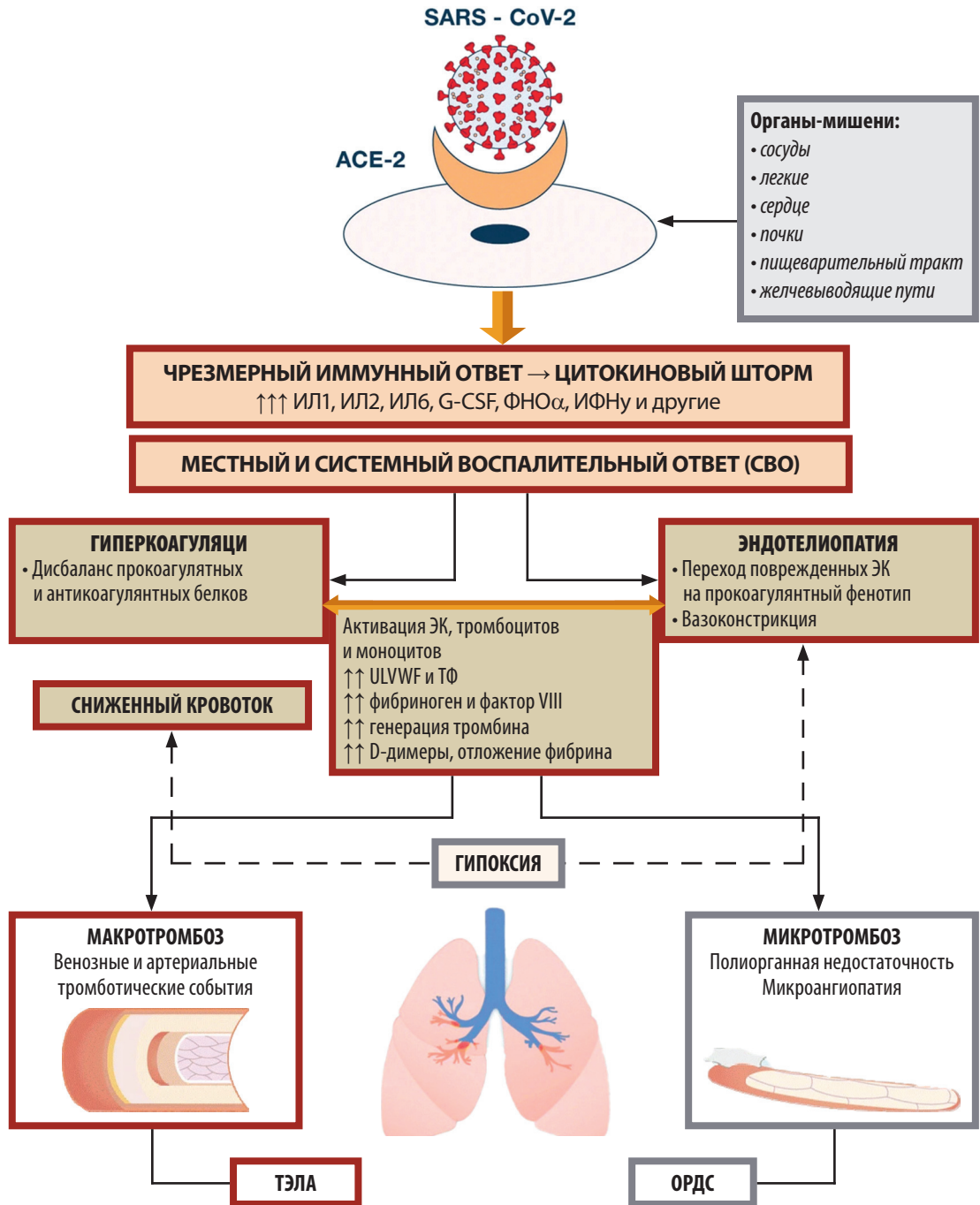


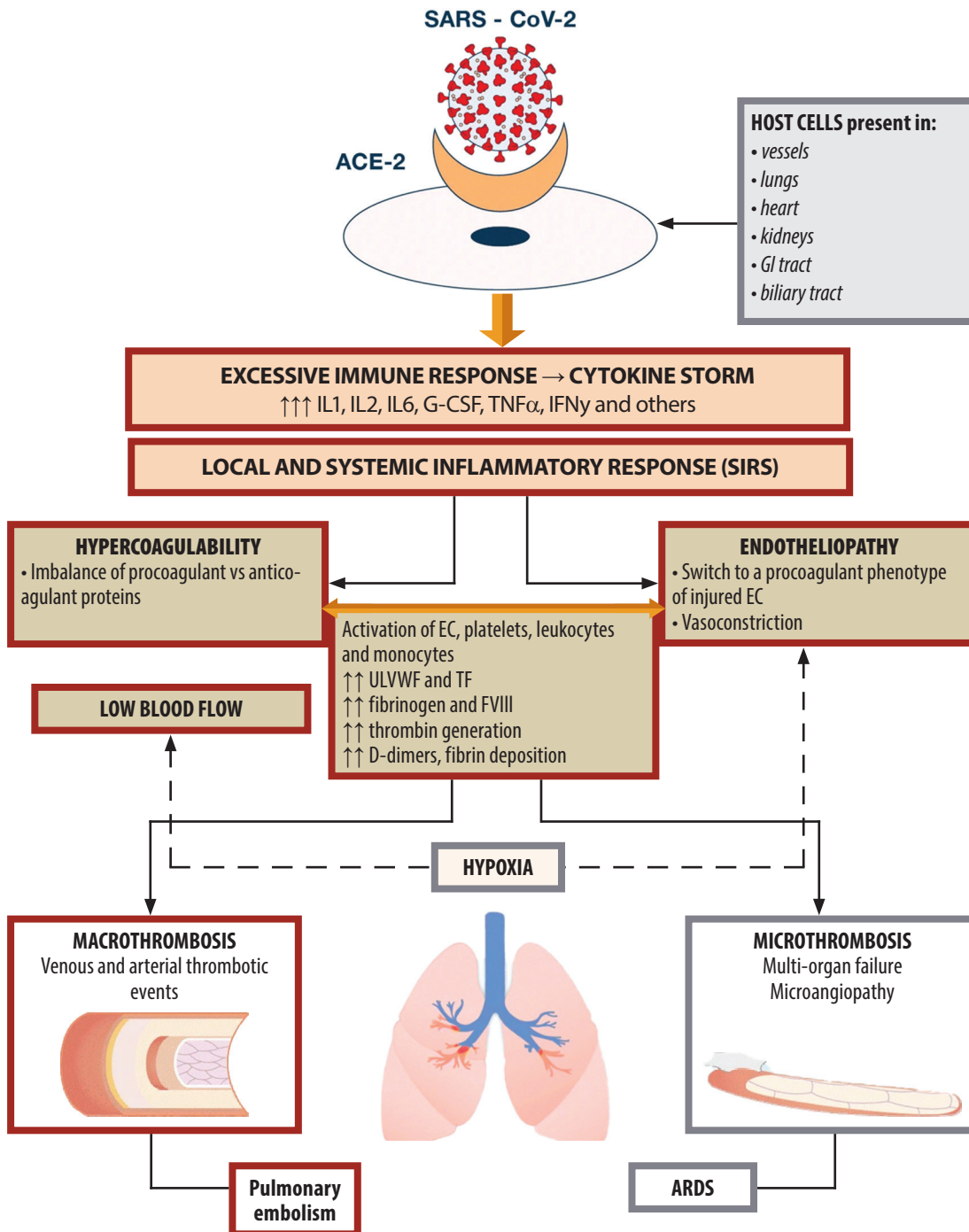
Рисунок 2. Патофизиология тромботических событий у пациентов с тяжелым течением COVID-19. (адаптировано по S. Joly B. et al., 2020 [54])

П р и м е ч а н и е: на рисунке представлена схема патофизиологической последовательности тромботических событий у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которая включает ответ клеток на внедрение SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, местный и системный воспалительный ответ, приводящий к эндотелиопатии, состоянию гиперкоагуляции, ведущее к системному макро- и микротромбозу. Однако точные патофизиологические механизмы, приводящие к ТЭЛА и ОРДС у пациентов с COVID-19, до сих пор не выяснены. SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, ИЛ – интерлейкин, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ФНО – фактор некроза опухоли, ИФН – интерферон, ЭК – эндотелиальные клетки, ТФ – тканевой фактор, ULVWF – сверхбольшие мультимеры фактора фон Виллебранда, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

Гиперкоагуляция дополнительно усиливается дисбалансом между повышенным уровнем прокоагулянтных факторов (тканевого фактора, фактора свертывания крови VIII, фибриногена, тканевого активатора плазминогена (tPA) и его ингибитора (PAI-1), растворимых тромбо модулина, Е-селектина и Р-селектина) [49] и потенциально пониженными естественными ингибиторами свертывания – антитромбином III, протеинами С и S [25, 50].

Подытоживая выше сказанное, сниженный кровоток (вызванный как вазоспазмом, так и замедлением тока крови) вместе с повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией (т.е. триада Вирхова) способствует более высокому риску ВТЭ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [37, 51]. Возникновение





Note: The figure summarizes the steps of the thrombotic pathophysiological sequence that consecutively includes the aggression of the host cells by the SARS-CoV-2, the excessive immune response-induced cytokine storm, the local and systemic inflammatory response responsible for an endotheliopathy and a hypercoagulability state, leading to both systemic and macro- and micro-thrombosis. The exact pathophysiological mechanisms leading to severe pulmonary vascular dysfunction and ARDS have not been elucidated. SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, ACE-2 angiotensin-converting enzyme 2, GI – gastrointestinal, IL – interleukin, G-CSF – granulocyte colony stimulating factor, TNF – tumor necrosis factor, IFN – interferon, SIRS – systemic inflammatory response syndrome, EC – endothelial cells, TF – tissue factor, ULVWF – ultralarge von Willebrand factor multimers, FVIII – factor VIII, ARDS – acute respiratory distress syndrome

Figure 2. Pathophysiology for thrombosis in critically ill patients with COVID-19. (adapted from S. Joly B. et al., 2020 [54])

венозного макротромбоза (ТГВ и ТЭЛА), вероятно, связано с чрезмерным образованием тромбина, усугубляемым дисбалансом между про- и антикоагулянтными факторами, в то время как артериальный макротромбоз (инсульт, инфаркт миокарда) может быть дополнительно опосредован повышенным уровнем ULvWF [52]. Патофизиология системного микротромбоза, связанного с COVID-19,

может отличаться от таковой при ДВС-синдроме: в отличие от сепсис-индуцированной коагулопатии, синдром потребления тромбоцитов, факторов свертывания крови, фибриногена, а также кровотечения у пациентов с тяжелой формой COVID-19 встречаются редко, что позволяет предположить, что ДВС-синдром не является частым осложнением COVID-19 [25, 37, 45, 51, 53, 54].

## Заклучение

Недостаточная диагностика и/или неадекватная тромбопрофилактическая терапия потенциально предотвратимых микро- и макрососудистых тромбозов и их сердечно-сосудистых осложнений могут лежать в основе высокой частоты не ОРДС – ассоциированной гибели пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Учитывая, что проведение диагностических исследований для верификации венозных тромбоемболических событий на сегодняшний день обуславливается клинической составляющей и не носит системный характер, распространенность ТГВ и ТЭЛА у пациентов с COVID-19 может быть недооценена. На сегодняшний день уровень D-димера и его оценка в динамике играют решающую роль в скрининге и диагностике венозных тромбоемболий. Поскольку уровень D-димера имеет тенденцию к повышению даже у пациентов с COVID-19 без тромбоемболических событий, пороговые значения D-димера для скрининга микро- и макрососудистых тромбозов требуют дальнейшего изучения. Высокая частота венозных тромбоемболических

осложнений у пациентов с SARS-CoV-2, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, несмотря на профилактическую антикоагулянтную терапию, может свидетельствовать о необходимости более интенсифицированного персонифицированного режима профилактических мероприятий.

Таким образом, назрела острая необходимость проведения более углубленных исследований патогенеза и молекулярных основ тромбоза у пациентов с COVID-19, установления прогностической ценности изменений системы гемостаза, связанных с SARS-CoV-2.

Учитывая неизвестные отдаленные результаты у реконвалесцентов COVID-19, большое количество исследований, сигнализирующих о наличии инвалидизирующих последствий, и необходимости последующей полноценной медикаментозной и немедикаментозной реабилитации [55], актуальным остается поиск новых биомаркеров, в том числе коагуляции, фибринолиза, активации эндотелия, ассоциированных с течением, ранними исходами и поздними осложнениями у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

## REFERENCES

- Liu, Q., Liu D., Yang Z. Characteristics of human infection with avian influenza viruses and development of new antiviral agents. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, vol. 34, no. 10, pp. 1257-1269. doi: 10.1038/aps.2013.121.
- Graham-Rowe, D. Epidemiology: Racing against the flu. *Nature*, 2011, vol. 480, no. 7376, pp. 52-53. doi: 10.1038/48052a.
- Esparza, J. Lessons from history: what can we learn from 300 years of pandemic flu that could inform the response to COVID-19? *Am J Public Health*, 2020, vol. 110, no. 8, pp. 1160-1161. doi: 10.2105/AJPH.2020.305761.
- Polyakov A.S., Tyrenko V.V., Noskov Ya. A., Shirokov V.V. Patogeneticheskie podchody k korekzii narusheniy gemostaza i assoziirovannykh oslozhneniy pri infekzii, vyzvannoy SARS-CoV-2 (COVID-19). Obzor literatury i aktualnykh klinicheskikh rekomendaziy [Pathogenetic approaches to the correction of hemostasis disorders and associated complications in infection caused by sars-cov-2 (covid-19). Review of literature and current clinical guidelines]. *Klinicheskaya patofiziologiya*, 2020, vol. 26, no. 2, pp. 55-65. (in Russian).
- Liu, Y.-C., Kuo R.-L., Shih S.-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*, 2020, vol. 43, no. 4, pp. 328-333. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007.
- Puranik A., Niesen M.J.M., Lindemer E., Lenehan P., Cristea-Platon T., Pawlowski C., Soundararajan V. Case fatality rates for COVID-19 are higher than case fatality rates for motor vehicle accidents for individuals over 40 years of age. *medRxiv*, 2021, pp. 2021.04.09.21255193. doi: 10.1101/2021.04.09.21255193.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>. (accessed 05.06.2021).
- Rawal, G., Yadav S., Kumar R. Acute Respiratory Distress Syndrome: An Update and Review. *J Transl Int Med*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 74-77. doi: 10.1515/jtim-2016-0012.
- Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler Arthur. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, vol. 342, no. 18, pp. 1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
- Grasselli G., Tonetti T., Protti A., Langer T., Girardis M., Bellani G., Laffey J., Carrafiello G., Carsana L., Rizzuto C. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, no. 12, pp. 1201-1208. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
- Torres Acosta M.A., Singer B.D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 2002049. doi: 10.1183/13993003.20049-2020.
- Grieco D.L., Bongiovanni F., Chen L., Menga L.S., Cutuli S.L., Pintaudi G., Carelli S., Michi T., Torrini F., Lombardi G., Anzellotti G.M., De Pascale G., Urbani A., Bocci M.G., Tanzarella E.S., Bello G., Dell'Anna A.M., Maggiore S.M., Brochard L., Antonelli M. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 529. doi: 10.1186/s13054-020-03253-2.
- Mackman N., Antoniuk S., Wolberg A.S., Kasthuri R., Key N.S. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, vol. 40, no. 9, pp. 2033-2044. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314514.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 2020, vol. 383, no. 2, pp. 120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Cook, D.J., Crowther M.A. Thromboprophylaxis in the intensive care unit: focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med*, 2010, vol. 38, pp. S76-S82. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9e344.
- Bunce P.E., High S.M., Nadjafi M., Stanley K., Liles W.C., Christian M.D. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis*, 2011, vol. 52, no. 2, pp. e14-e17. doi: 10.1093/cid/ciq125.
- Obi A.T., Tignanelli C.J., Jacobs B.N., Arya S., Park P.K., Wakefield T.W., Henke P.K., Napolitano L.M. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 317-324. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010.
- Giannis, D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*, 2020, vol. 127, pp. 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
- Pek Yoon Chong, Paul Chui, Ai E. Ling, Teri J. Franks, Dessmon Y. H. Tai, Yee Sin Leo, Gregory J. L. Kaw, Gervais Wansaicheong, Kwai Peng Chan, Lynette Lin Ean Oon, Eng Swee Teo, Kong Bing Tan, Noriko Nakajima, Tetsutaro Sata, William D. Travis. Analysis of Deaths During the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Epidemic in Singapore: Challenges in Determining a SARS Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 1 February 2004; 128 (2): 195-204. doi: <https://doi.org/10.5858/2004-128-195-AODDTS>.
- Umapathi T., Kor A.C., Venketasubramanian N., Lim C.C.T., Pang B.C., Yeo T.T., Lee C.C., Lim P.L., Ponudurai K., Chuah K.L., Tan P.H., Tai D.Y.H., Ang S.P.B. Large artery

- ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*, 2004, vol. 251, no. 10, pp. 1227-1231. doi: 10.1007/s00415-004-0519-8.
21. Nematzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baraton A.K. Covid-19-assozirovanny arterialnyy tromboz [Covid-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avizenny*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 85-94. (in Russian).
  22. Li Y., Zhao K., Wei H., Chen W., Wang W., Jia L., Liu Q., Zhang J., Shan T., Peng Z., Liu Y., Yan X. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*, 2020, vol. 190, no. 1, pp. e24-e27. doi: 10.1111/bjh.16811.
  23. Chaudhary R., Garg J., Houghton D.E., Murad M.H., Kondur A., Chaudhary R., Wysokinski W.E., McBane R.D. 2nd Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2021, vol. 5, no. 2, pp. 388-402. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009.
  24. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S.C. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  25. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
  26. Zhang L., Yan X., Fan Q., Liu H., Liu X., Liu Z., Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859.
  27. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10223, pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  28. Dario Di Minno M.N., Calcatera L., Lupoli R., Storino A., Spedicato G.A., Maniscalco M., Di Minno A., Ambrosino P. Hemostatic Changes in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis with Meta-Regressions. *J Clin Med*, 2020, vol. 9, no. 7, pp. 2244. doi: 10.3390/jcm9072244.
  29. Tripodi A., Chantarangkul V., Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 12, pp. 3631-3634. doi: 10.1182/blood-2004-03-1042.
  30. Mitkovskaya N., Grigorenko E., Ruzanov D., Statkevich T. Koronavirusnaya infektsiya COVID-19 i komorbidnost [Coronavirus infection COVID-19 and comorbidity]. *Nauka i innovatsii*, 2020, no. 7, pp. 50-60. doi: 10.29235/1818-9857-2020-7-50-60. (in Russian).
  31. Williamson D.R., Albert M., Heels-Ansell D., Arnold D., Lauzier F., Zarychanski R., Crowther M., Warkentin T.E., Dodek P., Cade J. et al. Thrombocytopenia in Critically Ill Patients Receiving Thromboprophylaxis. *Chest*, 2013, vol. 144, no. 4, pp. 1207-1215. doi: 10.1378/chest.13-0121.
  32. Goswami J., MacArthur T.A., Sridharan M., Pruthi R.K., McBane R.D. 2nd, Witzig T.E., Park M.S. A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. *Shock*, 2020, vol. 55, no. 6, pp. 700-716. doi: 10.1097/SHK.0000000000001680.
  33. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y., Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1469-1472. doi: 10.1111/jth.14848.
  34. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 2020, vol. 506, pp. 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
  35. Wada H., Thachil J., Di Nisio M., Mathew P., Kurosawa S., Gando S., Kim H.K., Nielsen J.D., Dempfle C.-E., Levi M., Toh C.-H. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*, 2013, vol. 11, no. 4, pp. 761-767. doi: 10.1111/jth.12155.
  36. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., Thachil J., van der Poll T., Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 2019, vol. 17, no. 11, pp. 1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578.
  37. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
  38. Mitkovskaya N.P., Karpov I.A., Arutyunov G.P., Grigorenko Ye.A., Ruzanov D.Yu., Statkevich T.V., Tarlovskaya E.I. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiokardiyarnyye riski*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 784-815. (in Russian).
  39. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10234, pp. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
  40. McBane R.D. 2nd, Roldan V.D.T., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M., Linderbaum J.A., Casanegra A.I., Oyen L.J., Houghton D.E., Marshall A.L. et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proceedings*, 2020, vol. 95, no. 11, pp. 2467-2486. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030.
  41. Renzi S., Landoni G., Zangrillo A., Ciceri F. MicroCLOTS pathophysiology in COVID 19. *Korean J Intern Med*, 2020, vol. 9. doi: 10.3904/kjim.2020.336.
  42. Hoppensteadt D., Tsuruta K., Hirman J., Kaul I., Osawa Y., Fareed J. Dysregulation of Inflammatory and Hemostatic Markers in Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 120-127. doi: 10.1177/1076029613509476.
  43. Petrishev N.N., Chalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 i sosudistye narusheniya (obzor literatury) [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regional blood circulation and microcirculation*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 90-98. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98. (in Russian).
  44. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 2020, vol. 142, no. 1, pp. 68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
  45. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gandet F.F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
  46. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*, 2020, vol. 190, pp. 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
  47. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navales 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. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
  48. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A., Peyvandi F., Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 7, pp. 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
  49. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.-H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua. *Lancet Haematol*, 2020, vol. 7, no. 8, pp. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
  50. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gandet F.F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, no. 6, pp. 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
  51. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 5, pp. 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
  52. Chang J.C. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, vol. 25, 107602961988743. doi: 10.1177/1076029619887437.
  53. Fogarty H., Townsend L., Cheallaigh C.N., Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P., Bacon C.L., Gaule R., Gillett A., Byrne M., Ryan K., O'Connell N., O'Sullivan J.M., Conlon N., O'Donnell J.S. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*, 2020, vol. 189, no. 6, pp. 1044-1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
  54. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, no. 8, pp. 1603-1606. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1.
  55. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Tettamanti A., Houdayer E., Arcuri P., Alemanno F., Mortini P., Iannaccone S. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*, 2020, vol. 52, no. 4, pp. jrm00046. doi: 10.2340/16501977-2678.