

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155

# Лабораторные параметры системы гемостаза у пациентов с COVID-19

Е.А. Серёгина<sup>1,2</sup>, Е.М. Кольцова<sup>1,2</sup>, Ф.И. Атауллаханов<sup>1,2</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва<sup>2</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Новая коронавирусная инфекция (в настоящее время классифицируемая как COVID-19), впервые выявленная в декабре 2019 г. в Ухане (Китайская Народная Республика), способствовала значительному росту смертности в мире. Помимо дыхательной недостаточности, которую развивают практически все пациенты с COVID-19, распространенным нарушением у них является коагулопатия. В настоящее время COVID-19 продолжает быть жизнеугрожающим заболеванием и требует новых разработок и решений для определения профилактических и лечебных стратегий. В исследованиях часто сообщается об аномалии баланса систем свертывания и фибринолиза при COVID-19, однако до сих пор не существует адекватного набора лабораторных тестов, которые бы смогли обеспечить диагностику коагулопатии при данном заболевании. В настоящем обзоре проведен анализ современных исследований, посвященных клиническим проявлениям коагулопатии при COVID-19, а также проведен анализ информативности лабораторных тестов гемостаза в отношении тяжести течения и клинических исходов при данном заболевании.

**Ключевые слова:** COVID-19, свертывание, коагулопатия, интегральные тесты гемостаза

Серёгина Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155

## Laboratory parameters of hemostasis in patients with COVID-19

E.A. Seregina<sup>1,2</sup>, E.M. Koltsova<sup>1,2</sup>, F.I. Ataulakhanov<sup>1,2</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>1</sup><sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow<sup>2</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The new coronavirus infection (currently classified as COVID-19), first identified in December 2019 in Wuhan, China, has contributed to a significant increase in global mortality. Coagulopathy is a common disorder in COVID-19 patients, which develops in parallel with respiratory failure. Currently, COVID-19 continues to be a life-threatening disease and requires new developments and solutions to define preventive and curative strategies. Studies often report an abnormality in the balance of coagulation and fibrinolytic systems in COVID-19, but there is still no adequate set of laboratory tests that could provide a diagnosis of coagulopathy in COVID-19. This review analyzes current studies on the clinical manifestations of COVID-19 coagulopathy, and also analyzes the informativeness of laboratory hemostasis tests in relation to the severity of the disease and clinical outcomes.

**Key words:** COVID-19, coagulation, coagulopathy, integral hemostasis tests

Seregina E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155

**Н**овая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает быть жизнеугрожающим заболеванием и требует новых разработок и решений для определения профилактических и лечебных стратегий. Одной из основных проблем этого заболевания является большое число пациентов, нуждающихся в расширенной респираторной поддержке из-за развития пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, поскольку легкие являются основной, хотя и не единственной, мишенью вируса. Молекулярные механизмы, патогенные факторы и все типы клеток-мишеней при инфекции SARS-CoV-2 все еще не изучены, но предполагается, что развитие гиперактивного иммунного ответа и параллельное

развитие нарушений свертывания играют основную роль в течении болезни, прогнозе и развитии осложнений [1, 2]. Наряду с дыхательной недостаточностью, которая развивается практически у всех пациентов с COVID-19, а также нарушением работы иммунного ответа основным осложнением у таких больных является гиперкоагуляция, проявляющая себя клинически в виде тромбозболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозов различной локализации [3, 4]. На фоне клиники тромботических осложнений экспертами Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), а также экспертами Министерства здравоохранения Российской Федерации были опубликованы рекомендации по терапии и диагностике нарушений свертывания у больных COVID-19,

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.09.2020

Принята к печати 02.02.2021

### Контактная информация:

Кольцова Екатерина Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора по науке–ученый секретарь ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: ekaterina\_koltsova@bk.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.09.2020

Accepted 02.02.2021

### Correspondence:

Ekaterina M. Koltsova, leading researcher of the Laboratory of Translational Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Deputy Director of Science–Scientific Secretary of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: ekaterina\_koltsova@bk.ru

в которых предлагается применение как минимум профилактических доз нефракционированного или низкомолекулярного (НМГ) гепарина у всех пациентов с данным заболеванием или же использование в качестве антитромботической терапии прямых пероральных антикоагулянтов: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. В качестве препарата второй линии может рассматриваться дабигатрана этексилат. Кроме того, пациентам показан регулярный скрининг таких показателей коагулограммы, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена и Д-димеров [5, 6]. Несмотря на наличие большого количества исследований, отмечающих высокий процент тромботических осложнений различной локализации у пациентов с COVID-19, до сих пор не выработаны единые критерии назначения антикоагулянтной профилактики и терапии, хотя необходимость применения антитромботической терапии не вызывает вопросов в мировом сообществе. На данном этапе принято решение назначать антикоагулянтную терапию уже при амбулаторном лечении, однако ее продолжительность также остается под вопросом [6]. Сообщается о возможных тромботических осложнениях, несмотря на антитромботическую профилактику [7], это говорит о том, что помимо применения лекарственных средств необходим адекватный лабораторный мониторинг состояния гемостаза у пациентов.

#### **Клинические проявления тромбгеморрагического характера при COVID-19 до и после начала рутинного применения антикоагулянтов**

Большое количество исследований сообщает о наличии различной клиники тромбозов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Большинство исследований касается пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), однако есть работы, отмечающие наличие тромбгеморрагических осложнений и у пациентов обычных терапевтических отделений.

В исследование Cui и соавт. [8] был включен 81 пациент с пневмонией, вызванной COVID-19, поступивший в ОРИТ. Средний возраст пациентов был 59,9 года (32–91 год), из них 44 (54%) женщины. У 33 (41%) пациентов имелись хронические заболевания, включая гипертензию, диабет, ишемическую болезнь сердца. Пациенты не получали никаких антикоагулянтов. У 20 (25%) больных с тяжелой пневмонией развился тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижней конечности, 8 из них впоследствии погибли из-за прогрессирования COVID-19.

Однако даже после начала профилактики антикоагулянтами в терапевтических отделениях и ОРИТ

частота тромботических осложнений снизилась не сильно, оставаясь высокой даже у пациентов терапевтических отделений. В исследование Middeldorp и соавт. [9] были включены 198 пациентов, 75 (38%) из которых поступили в ОРИТ. Профилактика тромбоза была начата у 167 (84%) больных, в то время как у 19 (9,6%) была продолжена антикоагулянтная терапия по сопутствующим показаниям, которые присутствовали на момент поступления (например, мерцательная аритмия). Двадцать девять (15%) больных на момент поступления получали антиагрегантную терапию. Пациенты терапевтического отделения получали профилактику тромбоза с использованием надропарина 2850 МЕ 1 раз в день или 5700 МЕ для лиц с массой тела  $\geq 100$  кг. Начиная с середины исследования пациенты ОРИТ получали двойную дозу надропарина по сравнению с больными терапевтических отделений: надропарин 2850 МЕ 2 раза в день для лиц с массой тела  $< 100$  кг и 5700 МЕ 2 раза в день для пациентов с массой тела  $\geq 100$  кг. За медианное время наблюдения (7 дней) у 39 (20%) пациентов были диагностированы венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО). ВТЭО включали ТЭЛА с/без ТГВ у 13 (6,6%) пациентов, проксимальный ТГВ у 14 (7,1%), дистальный ТГВ у 11 (5,6%) и ТГВ верхней конечности у 1 (0,5%). ВТЭО были симптоматическими у 25 (13%) больных и выявлены случайно или путем скрининга у 14 (7,1%). Наличие ВТЭО было ассоциировано с повышенной летальностью (отношение рисков (ОР) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–5,5). Кумулятивная частота ВТЭО была выше у пациентов ОРИТ (26% (95% ДИ 17–37), 47% (95% ДИ 34–58) и 59% (95% ДИ 42–72) на 7-й, 14-й и 21-й дни соответственно), чем в терапевтических отделениях (5,8% (95% ДИ 1,4–15), 9,2% (95% ДИ 2,6–21) и 9,2% (95% ДИ 2,6–21) на 7-й, 14-й и 21-й дни соответственно). Риск ВТЭО у пациентов ОРИТ не снизился после перехода на двойную профилактическую дозу надропарина (41% против 58%). Среди 123 пациентов с COVID-19, поступивших в терапевтические отделения, у 4 (3%) были диагностированы симптоматические ВТЭО, несмотря на профилактику тромбоза. Примечательно, что ни у одного из 19 пациентов, продолжающих антикоагулянтную терапию, которую они получали по другим показаниям, не развились ВТЭО. Во французском исследовании Helms и соавт. [10] были обследованы 150 пациентов ОРИТ, получавших профилактические и терапевтические дозы НМГ, обнаружено всего 64 артериальных и венозных тромботических события, из которых большую часть составляли ТЭЛА (встречаемость в исследуемой когорте составила 16,6%). В работе Klok и соавт. [11] кумулятивная встречаемость тромботических событий составила 31% (95% ДИ 20–41), из которых по ультразвуковому исследованию

дованию или компьютерной ангиографии легочной артерии были выявлены венозные тромбозы в 27% случаев (95% ДИ 17–37) и артериальные тромбозы в 3,7% случаев (95% ДИ 0–8,2). ТЭЛА была самым частым тромботическим осложнением ( $n = 25$ , 81% всех тромботических событий).

Тем не менее все же стоит отметить, что макротромбозы (ТГВ, ТЭЛА, ишемические инсульты, инфаркты) не являются основным компонентом смертности при COVID-19. Данные аутопсий погибших пациентов не всегда выявляют ТГВ нижних конечностей или какой-либо макроскопически очевидной ТЭЛА. Тромбоцитарно-фибриновые тромбы встречаются в 80–100% легких, исследованных при вскрытии [12, 13]. Исследование Komtoss и соавт. [14] показало, что основные патоморфологические изменения состоят из микротромбозов альвеолярных капилляров со связанной с ними очаговой экссудацией фибрина в альвеолы, развивающейся, по-видимому, в результате повреждения микрососудов. Эти данные свидетельствуют о том, что микрососудистое легочное кровообращение повреждается на ранней стадии COVID-19 и что это важный патофизиологический механизм при прогрессировании заболевания до клинически тяжелого.

Обширные кровотечения на фоне COVID-19 встречаются нечасто. В исследовании Al-Samkari и соавт. [15] общая частота кровотечений и частота обширных кровотечений составили 4,8% (95% ДИ 2,9–7,3) и 2,3% (95% ДИ 1,0–4,2) соответственно. У больных в критическом состоянии частота обширных кровотечений составила 5,6% (95% ДИ 2,4–10,7). Исследование Paganjre и соавт. [16] выявило, что среди тех, кто не получал антикоагулянты, у 38 (1,9%) пациентов были случаи кровотечения по сравнению с 24 (3%) больными, получающими антикоагулянты, однако разница между группами была незначительной ( $p = 0,2$ ). Из 24 пациентов, у которых были случаи кровотечения на антикоагулянтах, у 15 (63%) они наблюдались после начала терапии антикоагулянтами и у 9 (37%) – до начала терапии антикоагулянтами. Случаи кровотечения были более частыми среди интубированных пациентов (30/395; 7,5%), чем среди неинтубированных (32/2378; 1,35%).

#### Лабораторная оценка состояния системы гемостаза у пациентов с COVID-19

Большое количество исследований посвящено стандартной коагулограмме при новой коронавирусной инфекции. Широко исследованы стандартные времена свертывания: АЧТВ и ПВ. Вне гепаринотерапии при госпитализации у большинства больных COVID-19 наблюдались нормальные значения АЧТВ и легкое удлинение показателей ПВ, часть авторов делают выводы, что критическое удлинение ПВ

влияет на исход лечения пациента, что ассоциировано с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17–22]. При сравнении АЧТВ в группах с легким и тяжелым течением заболевания часть исследователей сообщает об отсутствии разницы между группами [1, 17–20, 23], в то время как часть других – о наличии различий с тенденцией к удлинению в группе с тяжелым течением инфекции [24, 25]. В работе Wu и соавт. [23] сравнивается группа выживших и группа погибших пациентов с COVID-19: показана статистически значимая разница в показателях АЧТВ при поступлении (29,6 с против 24,1 с соответственно,  $p = 0,04$ ), причем тенденция к удлинению АЧТВ наблюдалась, наоборот, у выживших пациентов с COVID-19. В этой же работе [23] описано сравнение пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и без осложнений, отличий по АЧТВ между группами таких пациентов не найдено ( $p = 0,13$ ).

Довольно мало статей, где авторы публикуют результаты измерения тромбинового времени (ТВ), это, скорее всего, связано с тем, что оно значимо не отличалось у пациентов с новой коронавирусной инфекцией от контрольных значений [17, 21]. Nap и соавт. [17] сообщают, что при сравнении пациентов в легком, тяжелом и критическом состоянии различий в ТВ между группами не обнаружено, при сравнении с контрольной группой отличалась группа пациентов в критическом состоянии: ТВ в ней было несколько укорочено (в среднем 18,34 с против 16,54 с соответственно,  $p < 0,001$ ).

В большинстве исследований указано, что ПВ удлинено как у пациентов с COVID-19, находящихся в ОРИТ [18, 26], так и у больных, не получавших лечения в реанимации [19, 20, 27–29]. Кроме того, в большинстве литературных источников показано различие ПВ между группами тяжелых пациентов и больных с легким течением инфекции [18, 23, 24], а также статистически значимая разница ПВ выживших и погибших пациентов с COVID-19 [20, 22]. Однако в нескольких публикациях сообщается о нормальных значениях ПВ у больных с новой коронавирусной инфекцией [17, 23, 30] и одновременно об отсутствии различий между группами тяжелых и легких пациентов [17], а также группами выживших и погибших [21, 23].

Как уже отмечалось, диссеминированное нарушение свертывания крови, которое развивается при новой коронавирусной инфекции, имеет другие динамические параметры и значительно отличается от септического диссеминированного внутрисосудистого свертывания [31–35], для которого характерны драматические удлинения показателей АЧТВ и ПВ при стадии коагулопатии потребления, при которой развиваются кровотечения. Таким образом,

стандартные тесты свертывания не показали себя критериями для оценки состояния свертывания у пациентов с коронавирусной инфекцией как на фоне терапии, так и при поступлении до начала лечения. Многие авторы надеялись, что изменение концентрации фибриногена как белка острой фазы воспаления поможет в выделении групп риска среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Однако концентрации фибриногена были повышены во всех группах пациентов, с тяжелым и стандартным течением инфекции, без статистически значимой разницы как между группами по тяжести [17, 36, 37], так и между погибшими/выжившими [38].

Концентрация естественных антикоагулянтов также исследована: в литературе сообщается о снижении антитромбина III (АТIII) у части пациентов и о том, что у многих больных его уровень находится на нижней границе нормальных значений [2, 17, 26, 30, 35]. Концентрация АТIII значимо не отличалась между группами пациентов в легком, тяжелом и критическом состоянии в исследовании Nap и соавт. [17], однако данный показатель отличался у больных COVID-19 в целом и у группы здоровых добровольцев ( $85,46 \pm 14,43\%$  против  $98,82 \pm 12,91\%$  соответственно;  $p < 0,001$ ). Наоборот, Nougier и соавт. [39] показали различия в концентрации АТIII между группами тяжелых реанимационных пациентов и больных, не требующих лечения в ОРИТ:  $87 \pm 28\%$  против  $106 \pm 14\%$  соответственно ( $p = 0,016$ ). При сравнении групп выживших и погибших пациентов с COVID-19 Tang и соавт. [22], несмотря на тенденцию к общему снижению АТIII в группе погибших, сообщают об отсутствии различий: в группе выживших АТIII в среднем составил 91%, а в группе погибших – 84% ( $p = 0,096$ ), в то время как von Meijenfeldt и соавт. [38] сообщают о достоверном снижении АТIII в группе погибших пациентов. Также в качестве поиска адекватных маркеров состояния гемостаза исследованы активность естественного антикоагулянта протеина С (РС) и прокоагулянтного фактора FVIII у пациентов с COVID-19. Авторы [30] сообщают, что активность фактора FVIII была значительно повышена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и у 7 из 10 больных составила более 400% (выше уровня чувствительности прибора) при норме 50–200%. При этом активность РС была снижена –  $104 \pm 40\%$  при норме 83–168%. Von Meijenfeldt и соавт. [38] и Nougier и соавт. [39] сообщают об аналогичном повышении концентрации FVIII, как и Panigada и соавт. [26], которые также отмечают повышение фактора фон Виллебранда (vWF) у тяжелых пациентов с новой коронавирусной инфекцией на искусственной вентиляции легких. Это дополнительно доказывает развитие эндотелиальной дисфункции, так как vWF депонируется в клетках эндотелия в

тельцах Вайбеля–Паладе, и его концентрация растет в кровотоке в ответ на повреждение клеток сосуда. Интересно, что Panigada и соавт. [26] в противовес Tabatai и соавт. [30] сообщают о легком повышении РС у тяжелых пациентов с COVID-19, но одновременно с крайне низкой активностью протеина S (PS) (в среднем 69 Ед/дл, разброс 33–109 Ед/дл). Von Meijenfeldt и соавт. [38] отмечают отсутствие разницы по активности FVIII между группами больных с тяжелым и легким течением COVID-19, а также между погибшими и выжившими пациентами.

Самым значимым маркером, ассоциированным с тяжестью течения COVID-19 и смертью, называют D-димер [17–19, 22, 24, 40]. Согласно Billet и соавт. [40], более высокие уровни D-димера были напрямую связаны с повышенной смертностью ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, анализ показал, что у больных с тяжелым течением значения D-димера статистически значимо выше, чем у пациентов с более легкими формами COVID-19 [18, 19, 24, 28, 35], а также критически высокие уровни D-димера ассоциированы с повышенным риском смерти [22, 23]. Leonard-Lorant и соавт. [41] провели анализ 106 пациентов с COVID-19 с подозрением на ТЭЛА, которая была подтверждена с помощью ангиографического исследования легких у 32 (30%) больных. Однако многие авторы упоминают, что из-за низкой специфичности этот тест сложно использовать как маркер точного предсказания развития тромботических осложнений. Так как повышенные уровни D-димера не всегда указывают именно на развивающийся тромбоз: D-димер может являться маркером лизиса фибринового сгустка, не проявившего себя в виде наложения и реального тромба, а также может повышаться неспецифически при наличии ряда печеночных и почечных заболеваний, при травмах, диабете или беременности. Концентрации прочих маркеров свертывания (тромбин-антитромбинового комплекса, плазмин-антиплазминового комплекса, фрагментов протромбина 1 и 2) в целом повышены у больных по сравнению со здоровыми, однако не коррелируют с тяжестью заболевания [38, 42].

Изучение литературных данных показывает, что единой динамики показателей стандартной коагулограммы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 не наблюдается, в том числе совокупность этих тестов не дает ответа о группах риска развития гемостазиологических осложнений у больных на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Двумя наиболее эффективными показателями, изменяющимися у критических пациентов, являются ПВ и концентрация D-димера.

В последнее время в клинической практике все чаще применяются интегральные тесты оценки системы гемостаза, которые дают объектив-

зацию сложному динамическому процессу свертывания крови и более приближены к его течению *in vivo*.

Тромбоэластография (ТЭГ) и тромбоэластометрия (РОТЭМ) основаны на измерении вискози-эластоупругих свойств крови и оценке формирования сгустка. В настоящее время опубликовано несколько работ, описывающих опыт применения ТЭГ и РОТЭМ для пациентов с тяжелой формой COVID-19 в условиях интенсивной терапии [26, 39, 43–48]. Panigada и соавт. [26] показали гиперкоагуляцию по показателям ТЭГ у 24 пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Они отметили, что время реакции (R) и время образования сгустка (k) были короче, чем у контрольной группы у 50% и 83% тяжелых пациентов соответственно. Значения угла  $\alpha$  и максимальной амплитуды (MA) были выше, чем у контрольной группы у 72% и 83% пациентов с COVID-19 соответственно, тогда как лизис сгустка через 30 мин (LY-30) был ниже у 100% больных COVID-19. Аналогичные результаты наблюдались у Maatman и соавт. [43] и Wright и соавт., [47], которые с использованием ТЭГ показали известную COVID-19-ассоциированную гиперкоагуляцию, а также нарушение фибринолиза (определяется при LY-30 < 0,8%) у 12 и 44 пациентов соответственно [47], поступивших в ОРИТ. Было обнаружено, что пациенты с гиперкоагуляцией и нарушениями фибринолиза по ТЭГ имеют более высокую частоту и меньшее время до эпизода венозной тромбоэмболии (40% у пациентов с изменениями против 5% у больных без нарушения фибринолиза,  $p = 0,013$ ) [47]. Аналогично, Mortus и соавт. [45] обнаружили укорочение k, увеличение угла  $\alpha$  или высокое значение MA в ТЭГ у 19 из 21 пациента, поступившего с тяжелой формой COVID-19. Очень схожие данные представляют Patel и соавт. [46] в исследовании ТЭГ с добавлением каолина и гепариназы. Они отмечают, что тяжелые пациенты с COVID-19 характеризуются значимым повышением MA, несмотря на применение терапии НМГ. Также 74% пациентов с COVID-19, включенных в это исследование [46], при постановке теста ТЭГ-функциональный фибриноген (вариант с добавлением ингибиторов агрегации тромбоцитов), использованный авторами для оценки вклада фибриногена в гиперкоагуляцию при новой коронавирусной инфекции, имели MA выше нормального диапазона. В исследовании Mitrovic и соавт. [49] проводилось сравнение параметров РОТЭМ у пациентов с различной тяжестью заболевания и было выявлено, что степень гиперкоагуляции коррелирует с тяжестью. Еще одно исследование состояния гемостаза с помощью интегральных тестов проведено Nougier и соавт. [39]. Авторы сообщают об изменении параметров РОТЭМ: увеличении прочности сгустка MCF и скорости роста сгустка  $\alpha$ -angle у пациентов с

подтвержденным диагнозом COVID-19, но при этом статистически значимое различие между группой пациентов с тяжелым течением в ОРИТ и группой больных, не требующих реанимационных мероприятий, отсутствует ( $p > 0,05$ ). Также в этой работе [39] используется тест генерации тромбина (ТГТ), авторы отмечают, что пиковая концентрация тромбина (Peak) и эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) находились в нормальном диапазоне, также статистически значимая разница между группой реанимационных пациентов и группой больных с легким течением наблюдается только по максимальной концентрации тромбина ( $p = 0,004$ ). В обсуждении авторы отмечают, что тест ТГТ не предполагал нейтрализации гепарина в отличие от РОТЭМ, все пациенты находились на терапии НМГ со значением анти-Ха-активности  $0,35 \pm 0,20$  МЕ/мл, что соответствовало ожидаемому профилактическому диапазону. В обсуждении сказано, что ожидаемые значения ТГТ, как правило, находятся в гипокоагуляции при данной терапии НМГ, однако у пациентов с COVID-19 параметры ЭТП и Peak лишь нормализовались. В исследование Morena-Barrío и соавт. [50] были включены 127 госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, 24 – с SARS-CoV-2-отрицательной пневмонией и 12 здоровых добровольцев. Несмотря на постоянное использование гепаринотерапии, у пациентов с COVID-19 ТГТ в среднем был такой же, как у здоровых добровольцев. У больных COVID-19 лагтайм в ТГТ положительно коррелировал с маркерами воспаления (С-реактивным белком, интерлейкином-6) и Д-димером, в то время как ЭТП обратно коррелировал с Д-димером и маркером разрушения клеток (лактатдегидрогеназой) и положительно коррелировал с уровнем фибриногена. Пациенты с глубоким снижением ЭТП ассоциированы с высоким риском смерти. Кривая ROC-анализа и модель Каплана–Майера показали, что отношение Д-димер/ЭТП было связано с внутрибольничной смертностью (ОР 2,5;  $p = 0,006$ ) и с возникновением серьезных осложнений, в том числе тромбозов (ОР 2,38;  $p = 0,004$ ).

Hranjes и соавт. [44] применяли вариант ТЭГ для ведения 72 пациентов с COVID-19 во время лечения с применением антикоагулянтной терапии, 28 больных получали ту же терапию, однако она не контролировалась с помощью ТЭГ. Все пациенты начинали со стандартной профилактической дозы эноксапарина натрия. ТЭГ выполнялась пациентам каждые 48–72 ч. Для коррекции терапии авторы ориентировались на комбинацию из 2 параметров: R, которое в основном зависит от плазменного звена свертывания, и MA, которая позволяет оценить функцию тромбоцитов, фибриноген и плотность сгустка. Авторы разработали систему: увеличение дозы эноксапарина на 0,25 мг/кг при  $R < 4,5$ , а также добавление анти-

агрегантной терапии при МА более 45, уменьшение дозы эноксапарина на 0,25 мг/кг при R > 6, а также сохранение антикоагулянтной терапии на прежнем уровне при R от 4,5 до 6 или при удлинении R, но МА более 45. Хотя Д-димер, С-реактивный белок и ферритин были значительно повышены у пациентов с тяжелым течением болезни (погибшие, больные с острым повреждением почек, легочной недостаточностью): эти параметры не различались между группами, которые вели с помощью ТЭГ и на стандартной терапии. Гиперактивность тромбоцитов, выявленная с помощью МА > 50, независимо от наличия тромбоцитоза была связана с тромботическими и ишемическими осложнениями, глубокая тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 100 000/мкл) была чаще у пациентов, которые погибли. Больные, не управляемые алгоритмом изменения антикоагулянтной терапии с помощью ТЭГ, имели повышенный риск

последующей искусственной вентиляции легких (ОР 10,9;  $p < 0,0001$ ), риск острого повреждения почек (ОР 2,3;  $p = 0,0017$ ), риск необходимости диализа (ОР 7,8;  $p < 0,0001$ ) и риск смерти (ОР 7,7;  $p < 0,0001$ ). Семнадцать (60,7%) из 28 пациентов без контроля ТЭГ и изменения антикоагулянтной терапии погибли по сравнению с 4 (5,6%) из 72 больных с изменением терапии на основании результатов ТЭГ ( $p < 0,0001$ ). Авторы показали, что алгоритм антикоагулянтного и антиагрегантного лечения на основании результатов ТЭГ снизил смертность на 82% ( $p = 0,0002$ ).

Результаты предварительного исследования Бовт и соавт. [51] показали, что динамический индекс скорости роста сгустка находится в области сильной гиперкоагуляции в большем проценте случаев у погибших пациентов по сравнению с выжившими.

Показатели тестов гемостаза при COVID-19 обобщены в таблице.

**Таблица**  
Показания лабораторных тестов гемостаза при COVID-19

Table  
Hemostasis laboratory test parameters in COVID-19

Лабораторный показатель Laboratory parameter	COVID-19 в целом vs здоровые COVID-19 vs healthy	Источники References	Тяжелое течение vs легкое/ среднее течение Severe vs mild/moderate COVID-19	Источники References	Погибшие vs выжившие Nonsurvivors vs survivors	Источники References
1	2	3	4	5	6	7
<b>Коагулограмма</b> Clotting tests						
АЧТВ APTT	Нет различий No difference	[17–22]	Нет различий No difference	[1, 17–20, 23]	Укорочение Shortening	[23]
			Удлинение Elongation	[24, 25]		
ПВ PT	Нет различий No difference	[17, 23, 30]	Нет различий No difference	[17]	Нет различий No difference	[21, 23]
	Удлинение Elongation	[19, 20, 27–29]	Удлинение Elongation	[18, 23, 24]	Удлинение Elongation	[20, 22]
ТВ TT	Нет различий No difference	[17, 21]	В целом различий нет, может наблюдаться укорочение у пациентов в критическом состоянии No difference in general, but may be shortened in critically ill patients	[17]	–	
<b>Белки системы свертывания/системы фибринолиза</b> Coagulation/fibrinolysis proteins						
Fg	Повышение Increase	[17, 36, 37]	Нет различий No difference	[17, 36, 37]	Нет различий No difference	[38]
АТIII	Нижняя граница нормы либо снижен The lower limit of the reference range or decrease	[2, 17, 26, 30, 35]	Нет различий No difference	[17]	Нет различий No difference	[22]
			Снижение Decrease	[39]	Снижение Decrease	[38]
PC	Снижение Decrease	[30]	–		–	
PS	Снижение Decrease	[26]	–		–	
FVIII	Повышение Increase	[38, 57–59]	Нет различий No difference	[38]	Нет различий No difference	[38]
FVII	Снижение Decrease	[42]	Нет различий No difference	[42]		
vWF	Повышение Increase	[42, 58]	Повышение у пациентов на искусственной вентиляции легких Increase in patients on artificial lung ventilation	[26]	Повышение Increase	[38]
ADAMTS-13	Снижение Decrease	[38, 42]	Снижение Decrease	[38]	Снижение Decrease	[38]
PAI-1	Повышение Increase	[38]	Нет различий No difference	[38]	–	

1	2	3	4	5	6	7
<b>Маркеры свертывания</b> Clotting markers						
Д-димер D-dimers	Повышение Increase	[17–19, 22, 24, 40]	Повышение Increase	[18, 19, 24, 28, 35]	Нет различий No difference	[38]
					Повышение Increase	[19, 22, 40]
TAT	Повышение Increase	[38, 42]	Повышение Increase	[38]	Нет различий No difference	[38]
PAP	Повышение Increase	[38, 42]	Нет различий No difference	[38]	Нет различий No difference	[38]
F1+2	Нет различий No difference	[42]	Нет различий No difference	[42]	–	
<b>Интегральные тесты гемостаза</b> Integral hemostasis tests						
ТЭГ/РОТЭМ TEG/ROTEM	Гиперкоагуляция и гипофибринолиз Hypercoagulation and hypofibrinolysis	[43, 47, 58, 59]	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	[49]	Гипокоагуляция в ТЭГ – предиктор летального исхода, однако это может быть связано с более высокодозной антикоагулянтной терапией TEG hypocoagulation is a predictor of patient death, but it may be associated with higher-dose anticoagulant therapy	[49]
	Нет отличий от нормы у нетяжелых пациентов No difference in non-severe patients	[42]	Нет различий No difference	[59]		
ТГТ TGT	Показания в пределах нормы, несмотря на назначенные антикоагулянты Indications are within reference range, despite the prescribed anticoagulants	[50, 59]	Нет различий No difference	[38]	Гипокоагуляция в ТГТ – предиктор летального исхода, однако это связано с более высокодозной антикоагулянтной терапией (параметры коррелируют с анти-Ха) Hypocoagulation in TGT is a predictor of patient death, but this is associated with higher-dose anticoagulant therapy (parameters correlate with anti-Xa)	[38]
	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	[38, 60]				
Тромбодинамика Thrombodynamics	–		–		Индекс скорости роста сгустка сдвинут в гиперкоагуляцию Clot growth rate index is shifted to hypercoagulation	[51]

Примечание. Fg – фибриноген; FVIII – фактор свертывания VIII; FVII – фактор свертывания VII; PAI-1 – активатор ингибитора плазмина-1; ADAMTS-13 – протеаза, расщепляющая vWF; TAT – тромбин-антитромбиновый комплекс; PAP – плазмин-антиплазминовый комплекс; F1 + 2 – фрагмент протромбина 1 и 2.

Note. APTT – activated partial thromboplastin time; PT – prothrombin time; TB – thrombin time; ATIII – antithrombin III; Fg – fibrinogen; PC – protein C; PS – protein S; FVIII – coagulation factor VIII; FVII – coagulation factor VII; vWF – von Willebrand factor; PAI-1 – plasmin inhibitor activator-1; ADAMTS-13 – protease that cleaves von Willebrand factor; TAT – thrombin-antithrombin complex; PAP – plasmin-antiplasmin complex; F1 + 2 – prothrombin fragment 1 and 2; TEG – thromboelastography; ROTEM – rotational thromboelastometry; TGT – thrombin generation test.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из-за очень высокой частоты тромбозомболических осложнений, а также из-за возникновения микротромбозов в легких, которые сложно визуализировать, несмотря на стандартную антикоагулянтную профилактику, у тяжелых пациентов с инфекцией COVID-19 с повышенным уровнем Д-димера [52–56] могут случаться повторные осложнения или не происходить улучшение, тогда как сообщается, что в среднем антикоагулянтная терапия положительно влияет на прогноз и скорость выздоровления. Данные, касающиеся лучших биомаркеров для принятия решений об увеличении антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19, все еще набираются, однако

благодаря свойствам, способным оценить различные компоненты свертывания, а также чувствительности к гиперкоагуляции, параметры интегральных тестов гемостаза вполне могут быть использованы в качестве таких биомаркеров.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была поддержана грантом Российского научного фонда (проект №20-75-00057).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Seregina E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

**Koltsova E.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

**Ataullakhanov F.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

**Rumyantsev A.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

## Литература

- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
- Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M., et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1747–51.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191: 148–50.
- Litjens J., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J., Ramakers M., Auvray M., et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743–6.
- Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–6.
- Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10.
- Elkattawy S., Posimreddy S., Guragai N., Habib M., Shamoon F. Extensive Thrombosis in a Severe COVID-19 Patient Despite Prophylactic Low Molecular Weight Heparin. *Cureus* 2020; 12 (10): e11152. DOI: 10.7759/cureus.11152
- Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1421–4.
- Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–98.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., Almeida Monteiro R.A., Silva L.F.F., Oliveira E.P., Saldiva P.H.N., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1517–9.
- Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1135–40.
- Kommoss F.K.F., Schwab C., Taverlar L., Schreck J., Wagner W.L., Merle U., et al. Pathologie der schweren COVID-19-bedingten Lungenschädigung. *Dtsch Arzteblatt Int* 2020; 117: 500–6.
- Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C., Fogerty A.E., Waheed A., et al. COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood* 2020; 136 (4): 489–500. DOI: 10.1182/blood.202006520
- Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 122–4.
- Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K., Li J., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM* 2020; 58: 1116–20.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061.
- Yang W., Cao Q., Qin L., Wang X., Cheng Z., Pan A., et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020; 80: 388–93.
- Long H., Nie L., Xiang X., Li H., Zhang X., Fu X., et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Res Int* 2020; 2020: 1–10.
- 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; 18: 844–7.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934.
- Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y., Li B., Hu Y., et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020; 92: 797–806.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811.
- Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738–42.
- Di Micco P., Russo V., Carannante N., Imperato M., Rodolfi S., Cardillo G., et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med* 2020; 9: 1371.
- Liu Y., Liao W., Wan L., Xiang T., Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunol* 2021; 34 (5): 330–5. DOI: 10.1089/vim.2020.0062
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- Tabatabai A., Rabin J., Menaker J., Madathil R., Galvagno S., Menne A., et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *A A Pract* 2020; 14 (7): e01236.
- Seitz R., Schramm W. DIC in COVID-19: Implications for prognosis and treatment? *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1798–9.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19

- coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24: 360.
33. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296: E32–40.
  34. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9–14.
  35. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2103–9.
  36. 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; 18: 1094–9.
  37. Streng A.S., Delnoij T.S.R., Mulder M.M.G., Sels J.W.E.M., Wetzel R.J.H., Verhezen P.W.M., et al. Monitoring of Unfractionated Heparin in Severe COVID-19: An Observational Study of Patients on CRRT and ECMO. *TH Open* 2020; 04: e365–75.
  38. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Rudberg A.-S., Magnusson M., et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5: 132–41.
  39. Nougier C., Benoit R., Simon M., Desmurs-Clavel H., Marcotte G., Argaud L., et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2215–9.
  40. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J., Ikemura K., Stahl L.R., Lo Y., et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1691–9.
  41. Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F., Helms J., Pauzet C., Colange O., et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology* 2020; 296: E189–91.
  42. Blasi A., Meijenfeldt F.A., Adelmeijer J., Calvo A., Ibañez C., Perdomo J., et al. *In vitro* hypercoagulability and ongoing *in vivo* activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2646–53.
  43. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., Douglas A., McGuire S.P., Kinnaman G., et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48 (9): e783–90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004466
  44. Hranjec T., Estreicher M., Rogers B., Kohler L., Solomon R., Hennessy S., et al. Integral Use of Thromboelastography With Platelet Mapping to Guide Appropriate Treatment, Avoid Complications, and Improve Survival of Patients With Coronavirus Disease 2019–Related Coagulopathy. *Crit Care Explor* 2020; 2: e0287.
  45. Mortus J.R., Manek S.E., Brubaker L.S., Loo M., Cruz M.A., Trautner B.W., et al. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (6): e2011192.
  46. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 690–9.
  47. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E., Moore H.B., Wohlauer M.V., Urban S., et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 193–203.e1.
  48. Bocci M.G., Maviglia R., Consalvo L.M., Grieco D.L., Montini L., Mercurio G., et al. Thromboelastography clot strength profiles and effect of systemic anticoagulation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 12466–79.
  49. Mitrovic M., Sabljic N., Cvetkovic Z., Pantic N., Zivkovic Dakic A., Bukumiric Z., et al. Rotational Thromboelastometry (ROTEM) Profiling of COVID-19 Patients. *Platelets* 2021; 32 (5): 690–6.
  50. de la Morena-Barrio M.E., Bravo-Pérez C., Miñano A., de la Morena-Barrio B., Fernandez-Perez M.P., Bernal E., et al. Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 2020; 11 (1): 7792. DOI:10.21203/rs.3.rs-115220/v1
  51. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затейщиков Д.А. и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия* 2020; 99: 62–73.
  52. Kommos F.K.F., Schwab C., Tavernar L., Schreck J., Wagner W.L., Merle U., et al. The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage. *Dtsch Aertzbl Int* 2020; 117 (29–30): 500–6. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0500
  53. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 681–6.
  54. Middeldorp S., Coppens M., Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995–2002.
  55. Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L., Parra-Virto A., Toledano-Macías M., Toledo-Samaniego N., et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020; 192: 23–6.
  56. Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A., et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72–81.
  57. Tabatabai A., Rabin J., Menaker J., Madathil R., Galvagno S., Menne A., et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *A A Pract* 2020; 14 (7): e01236.
  58. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarakul V., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738–42.
  59. Nougier C., Benoit R., Simon M., Desmurs-Clavel H., Marcotte G., Argaud L., et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (9): 2215–9. DOI: 10.1111/jth.15016
  60. Benati M., Salvagno G.L., Nitto S.D., Gelati M., Lavorgna B., Fava C., et al. Thrombin Generation in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Semin Thromb Hemost* 2021; 47 (4): 447–50. DOI: 10.1055/s-0041-1722844