

УДК 578.9

Патогенез, диагностика и лечение гемостатических нарушений у пациентов с COVID-19

А. Ф. Халирахманов^{1,2}, К. Ф. Идрисова², Р. Ф. Гайфуллина^{1,2}, С. В. Зинченко²,
Р. И. Литвинов^{2,4}, А. З. Шарафеев³, А. П. Киясов², А. А. Ризванов^{2*}

¹Медико-санитарная часть ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, 420043 Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, 420008 Россия

³Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева, Грозный, 364030 Россия

⁴Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, 19104-6058 США

*E-mail: rizvanov@gmail.com

Поступила в редакцию 31.08.2020

Принята к печати 12.11.2020

DOI:

РЕФЕРАТ Новая коронавирусная инфекция, получившая название COVID-19, была впервые выявлена в декабре 2019 года в Ухане, Китай, и стала причиной значительной заболеваемости и смертности во многих странах, причем на момент написания этой статьи число инфицированных и умерших продолжает увеличиваться. Большинство пациентов с тяжелой формой заболевания страдают от пневмонии и дыхательной недостаточности, однако во многих случаях по мере развития болезнь приобретает генерализованный характер с прогрессирующим поражением многих органов и функциональных систем. Одним из наиболее опасных и прогностически неблагоприятных осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии по типу декомпенсированной гиперкоагуляции, вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В подавляющем большинстве случаев наблюдаются локальные и диффузные макро- и микро-тромбозы, которые служат причиной полиорганной недостаточности и тромбоэмболических осложнений. Причины и патогенетические механизмы коагулопатии при COVID-19 ясны не до конца, но они связаны с системным воспалением, включая так называемый «цитокиновый шторм». За сравнительно короткое время распространения пандемии установлены лабораторные признаки угрожающих и текущих нарушений гемостаза, разрабатываются меры специфической профилактики и коррекции тромботических осложнений. В данном обзоре обобщены сведения о причинах коагулопатий, осложняющих COVID-19, а также о методах их ранней диагностики, профилактики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА коронавирус, коагулопатия, нарушения гемостаза, тромбоз, тромбоцитопения, антикоагулянты, цитокиновый шторм, D-димер, COVID-19, SARS-CoV-2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ COVID-19 – (от англ. Corona Virus Disease 2019) – ранее коронавирусная инфекция 2019-nCoV; SARS-CoV-2 – (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – тяжелый острый респираторный синдром; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; IL – интерлейкин; G-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1; MIP-1A – хемокин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IP10 – хемокин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АТ – антитромбин; ПДФ – продукты деградации фибриногена/фибрина; ПТВ – протромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ТВ – тромбиновое время; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (CoVs) – крупные, плеоморфные, несегментированные РНК-вирусы, широко распространены у млекопитающих, особенно у людей [1–3]. В настоящий момент обнаружено шесть типов коронавируса человека (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV), которые могут вызывать пораже-

ние верхних дыхательных путей различной степени тяжести, включая формирование тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) [3]. В конце 2019 года из эпителиальных клеток дыхательных путей человека был выделен новый коронавирус, который назвали коронавирусом, ассоциированным с тяжелым острым респираторным синдромом 2 (SARS-CoV-2) [4].

С того момента, когда новый тип пневмонии, определяемый как коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), начал широко распространяться в Китае и других странах, число пациентов во всем мире неуклонно возрастает, включая больных с тяжелой формой пневмонии [2]. COVID-19 может привести к критическому состоянию с острым респираторным дистресс-синдромом и полиорганной недостаточностью, причиной которых во многих случаях является системная коагулопатия [5]. Известно, что у пациентов с вирусной инфекцией может развиваться сепсис, который в 30–50% случаев вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) [6]. ДВС-синдром – это приобретенный клиничко-биологический синдром, который характеризуется системной внутрисосудистой активацией свертывания крови, индуцируемой разными причинами, и закупоркой микроциркуляторного русла, вызывающего дисфункцию органов [7]. Клинические варианты ДВС-синдрома разнообразны, а его патогенез очень сложен и не до конца ясен. В частности, при ДВС-синдроме, осложняющем сепсис, происходит активация моноцитов и эндотелиальных клеток, что сопровождается выделением цитокинов, экспрессией тканевого фактора и секрецией фактора Виллебранда. Массивное тромбообразование приводит к расходованию фибриногена, антитромбина III и других факторов свертывания крови, а также к тромбоцитопении, что в совокупности обозначается термином «коагулопатия потребления» и может проявляться в виде геморрагического диатеза. На более поздних стадиях ДВС-синдрома активируется фибринолиз, направленный на реканализацию сосудов, который может усугубить кровоточивость. К типичным лабораторным признакам ДВС-синдрома относятся гипофибриногемия, тромбоцитопения, дефицит антитромбина III и пролонгированные клоттинговые тесты в сочетании с клинической картиной гемоциркуляторных расстройств. Характерно также повышение уровней D-димера и продуктов деградации фибрина (ПДФ) – маркеров отложения фибрина и вторичного фибринолиза [8]. Ряд исследований указывает на то, что ДВС-синдром характерен для COVID-19, особенно часто он наблюдается в случае летальных исходов, однако при сепсисе, в отличие от ДВС, геморрагический компонент отсутствует [8].

Между гемостатическими нарушениями и системным воспалительным ответом на вирусную инфекцию существует тесная взаимосвязь [9]. Клинические и лабораторные признаки тромботических состояний и их тяжесть прямо коррелируют с выработкой воспалительных цитокинов, таких, как IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α , хотя причины и механизмы развития «цитокинового шторма» ни при COVID-19, ни при других вирусных

инфекциях понятны не до конца [10]. Связь между воспалением и тромбозом и способность этих двух процессов усугублять друг друга описаны при многих патологических состояниях [11, 12]. Физиологические про- и антикоагулянты, как и тромбоциты, обладают провоспалительными свойствами, не зависящими от их гемостатических функций [13–17]. Взаимная обусловленность тромботических осложнений и системной воспалительной реакции является одним из основных звеньев патогенеза COVID-19 [18–20].

В настоящем обзоре приведены данные об изменениях лабораторных показателей гемостаза у пациентов с COVID-19. Согласно опубликованным данным, рутинные лабораторные тесты позволяют выявить угрожающие и текущие нарушения гемостаза и выработать обоснованную и своевременную тактику профилактики и лечения нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19. Все опубликованные на сегодняшний день данные по коагулопатиям при COVID-19 получены на сравнительно небольших группах пациентов. Результаты исследований, полученные в разгар пандемии, имеют предварительный характер и требуют тщательного ретроспективного анализа.

COVID-19 И НАРУШЕНИЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ

В исследовании Guan и соавт., которые представили данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, показано, что уровень D-димера в крови пациентов с COVID-19 значительно превышает норму и сочетается с высоким уровнем С-реактивного белка. В тяжелых случаях отклонения лабораторных показателей (лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения) были более выраженными, чем при легком течении заболевания [20].

Исследователи из Китайской клинической больницы обследовали 94 пациента с диагнозом COVID-19 и 40 человек контрольной группы в соответствии с «протоколом диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции», в который входит проведение коагулограммы [21]. Коагулограмма включала следующие лабораторные показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), антитромбин (АТ), продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), фибриноген, протромбиновое время (ПТВ), МНО (международное нормализованное отношение), тромбиновое время (ТВ), D-димер. Затем пациентов с COVID-19 разделили на три группы: с обычным, тяжелым или критическим клиническим течением болезни. В результате никаких существенных различий в значениях АЧТВ, ПТВ и МНО между тремя подгруппами и контрольной группой не было обнаружено. Значение антитромбина во всех трех группах пациентов было ниже, чем в контрольной группе, однако в подгруппах с COVID-19 разли-

ца отсутствовала. Что касается D-димера, то у пациентов с тяжелым течением болезни его содержание в крови было значительно выше, чем в контрольной группе [21]. Анализ коагулограммы 183 пациентов с COVID-19 показал, что у пациентов с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом, значения D-димера были в среднем почти в 3.5 раза выше нормы. Уровень ПДФ, значения ПТВ и АЧТВ также были выше, чем у выживших пациентов. Эти результаты позволили заключить, что параметры гемокоагуляции у умерших пациентов были сильно изменены по типу ДВС-синдрома [8]. Таким образом, чрезмерная активация свертывания крови приводит к развитию ДВС-синдрома, который является неблагоприятным прогностическим фактором при COVID-19 [22].

D-димер – продукт фибринолитического разрушения фибрина, прошитого фактором XIIIa, поэтому повышение его концентрации в крови используется в клинической лабораторной диагностике микро- и макротромбозов [23]. Обследование 191 пациента с COVID-19 показало, что значения D-димера были в среднем почти в 9 раз выше у пациентов с летальным исходом заболевания [24]. Проведен ретроспективный анализ клинических данных, лабораторных параметров и результатов компьютерной томографии грудной клетки 248 пациентов с COVID-19. Повышение уровня D-димера (≥ 0.5 мг/л) наблюдалось у 75% пациентов. У госпитализированных пациентов уровень D-димера значительно возрастал с увеличением тяжести течения COVID-19. У пациентов с умеренной тяжестью заболевания медианный уровень D-димера был примерно в 7 раз выше нормы и повышался до критических значений у тяжелых пациентов. Другие исследователи также выявили изменения в гемостазе, в частности, повышение уровня D-димера в крови пациентов с COVID-19 [25, 26]. Более высокие уровни D-димера определены у лиц с сопутствующими критическими заболеваниями (хроническая сердечная недостаточность, заболевания дыхательной системы, злокачественные новообразования и др.), следовательно, уровень D-димера может использоваться в качестве прогностического маркера летальности при COVID-19 [27].

Представлены клинические и лабораторные данные 41 пациента, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19. Отмечены более высокие значения ПТВ и уровень D-димера у пациентов, нуждающихся в переводе в отделение интенсивной терапии [28].

Zhang и соавт. описали три случая COVID-19 с тяжелым течением пневмонии и коагулопатией. Все больные имели в анамнезе гипертоническую болезнь, двое – ишемическую болезнь сердца, один – острое

нарушение мозгового кровообращения. При осмотре наблюдались признаки ишемии в нижних конечностях с обеих сторон. Из лабораторных тестов отмечено повышение ПТВ, АЧТВ, уровня фибриногена и D-димера, лейкоцитоз и тромбоцитопения [29]. Присутствие в крови антифосфолипидных антител указывает на развитие антифосфолипидного синдрома, однако эти антитела могут временно вырабатываться у пациентов с различными инфекциями [30]. Присутствие этих антител может приводить к тромботическим осложнениям, которые у пациентов, находящихся в критическом состоянии, трудно отличить от других разновидностей диффузного микротромбоза, таких, как ДВС, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромботическая микроангиопатия.

Таким образом, при COVID-19 наблюдаются выраженные изменения лабораторных показателей гемостаза; повышенный уровень D-димера (≥ 1 мг/мл) считается неблагоприятным прогностическим фактором [24, 31–33].

COVID-19 И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Метаанализ, проведенный Lipri и соавт., выявил снижение уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (среднее значение 31×10^9 /л при 95% доверительном интервале от 29×10^9 до 35×10^9 /л), причем тромбоцитопения связана с пятикратным увеличением риска развития тяжелой формы заболевания [34]. Тромбоцитопения часто встречается у пациентов с критическим течением болезни и, как правило, сочетается с полиорганной патологией и коагулопатией, развивающейся по типу ДВС-синдрома [35]. Тромбоцитопения, которая считается фактором риска летального исхода, выявлена у 55% пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом [36].

Тромбоцитопения при COVID-19, помимо распада тромбоцитов на тромбообразование, связана со способностью коронавируса поражать непосредственно элементы костного мозга, что приводит к аномальному гемопоэзу или запускает аутоиммунный ответ на гемопоэтические и стромальные клетки костного мозга [36, 37]. Уровень тромбоцитов при COVID-19 является простым и легкодоступным биомаркером, связанным с клинической картиной заболевания и риском летального исхода [38, 39]. Важно отметить, что низкое содержание тромбоцитов в крови коррелирует с высокими показателями тяжести заболевания и полиорганной дисфункции, такими, как новая упрощенная оценка острой физиологии (англ. SAPS II) II, а также как оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (англ. APACHE II) II [39].

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ COVID-19

Все больше данных свидетельствует о развитии цитокинового шторма при тяжелой форме COVID-19 [40] как реакции на системную воспалительную реакцию [9]. Воспаление – неотъемлемая часть эффективного иммунного ответа, без которого невозможна нейтрализация и элиминация инфекционного агента. Массивное образование воспалительных цитокинов сопутствует выраженному воспалению и приводит к высокой проницаемости кровеносных сосудов, полиорганной недостаточности и, возможно, к смерти при особенно высоких концентрациях цитокинов в крови [41]. Термин «цитокиновый шторм» применительно к инфекционным заболеваниям появился в начале 2000 года при изучении цитомегаловирусной инфекции [42], гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного с вирусом Эпштейна–Барр [43], стрептококка группы А [44], вируса гриппа [45], хантавируса [46], вируса натуральной оспы [47] и тяжелого острого респираторного синдрома при инфекции, вызванной коронавирусом (SARS-CoV) [48].

Цитокины представляют собой разнообразную группу небольших белков, которые секретируются клетками с целью межклеточной коммуникации [49]. Сложную сеть цитокинового ответа рассматривают как серию перекрывающихся сетей, каждая из которых имеет свою собственную степень избыточности и альтернативный путь. Эта комбинация перекрытия и избыточности имеет важную роль для определения ключевых этапов реакции цитокинов на инфекцию и определения специфических цитокинов для терапевтического вмешательства.

Проведено немало исследований на людях и экспериментальных моделях, которые убедительно доказывают патогенную роль воспалительных цитокинов/хемокинов, происходящих из воспалительных моноцитов-макрофагов и нейтрофилов. Для характеристики влияния коронавируса на выработку цитокинов в острой фазе заболевания, используя специальные панели, определили уровни цитокинов плазмы (IL-1B, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (известный как CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, эотаксин (известный как CCL11), основной FGF2, G-CSF (CSF3), GM-CSF (CSF2), IFN- γ , IP10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1A (CCL3), MIP-1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF- α и VEGFA) [28]. Установлено, что пациенты, находящиеся в реанимации, имели более высокие уровни IL-2, IL-7, IL-10, G-SCF, IP10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α в плазме. Это позволяет предположить, что цитокиновый шторм связан с тяжестью заболевания [28]. Следовательно, терапевтические вмешательства, направленные на противовоспалительные цитокины, могут ослабить избыточные воспали-

тельные реакции. Также важно отметить, что высокие титры вируса на ранних и более поздних стадиях инфекции сильно коррелируют с тяжестью заболевания. Таким образом, стратегии, направленные на контроль вирусной нагрузки, а также ослабление воспалительного ответа, очень важны в тактике лечения и ведения пациентов. Поэтому необходимо больше исследований, направленных на выявление специфических сигнальных путей, которые опосредуют воспалительные реакции у пациентов, инфицированных коронавирусом [50].

ДРУГИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ COVID-19

Наиболее частые гематологические находки включают лимфоцитопению [51–53], нейтрофилию [54], эозинопению [55], легкую тромбоцитопению [53] и, реже, тромбоцитоз [34]. Количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным [28] или повышенным [24]. Согласно проведенному метаанализу [56], лейкоцитоз, лимфопения и тромбоцитопения связаны с более тяжелым течением заболевания и даже летальным исходом в случае заражения COVID-19. По мнению Terpos и соавт. в первые дни болезни, когда у пациентов проявляются неспецифические симптомы, количество лейкоцитов и абсолютное содержание лимфоцитов остаются нормальными или немного снижаются [57]. Позже, примерно на 7–14 день инфекции, болезнь начинает поражать такие органы с большей экспрессией рецептора SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [58], как легкие, сердце и желудочно-кишечный тракт. На этой стадии заболевания наблюдаются более выраженные гематологические изменения, в частности значительное снижение количества лимфоцитов. Это более характерно для летального исхода. У выживших пациентов самый низкий уровень лимфоцитов выявлен примерно на 7-й день появления симптомов с последующим выздоровлением [24]. Таким образом, можно допустить, что динамика абсолютного количества лимфоцитов, т.е. их серийный подсчет, может быть предиктором клинического исхода заболевания. Анализ опубликованных данных показал, что из всех гематологических изменений лимфоцитопению можно выделить как один из самых частых признаков летального исхода. По показателям анализа крови можно рассчитать соотношения между его параметрами, интерпретация которых имеет большое клиническое значение. Таким образом, уже сообщалось, что пониженное соотношение количества лимфоцитов/лейкоцитов указывает на тяжелое заболевание и/или летальный исход [59]. Точно так же повышенное соотношение нейтрофилов/лимфоцитов и нейтрофилов/тромбоцитов может указывать на повреждение миокарда и повышенную

смертность [60]. Поэтому важно следить за гематологическими параметрами, чтобы попытаться оценить прогрессирование и прогноз COVID-19.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОАГУЛОПАТИИ COVID-19

Высокая частота тромботических осложнений обусловила интерес к тромбопрофилактике и антикоагулянтной терапии при COVID-19. В качестве патогенетического обоснования лечения используются данные о системной гиперкоагуляции вплоть до массивной тромбинемии и диффузного микротромбоза, сопровождающегося полиорганной недостаточностью. Таким образом, ингибирование образования и/или активности тромбина в крови потенциально может уменьшить риск и распространенность тромбозов и снизить летальность при COVID-19 [23, 37].

Самым распространенным методом профилактики и лечения тромбозов у пациентов с COVID-19 является применение низкомолекулярного гепарина (НМГ) [61]. НМГ следует назначать всем пациентам (включая некритических), которым требуется госпитализация по поводу COVID-19, при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение и уровень тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$). Эффективность профилактической гепаринотерапии показана в исследовании на 449 пациентах с тяжелой формой COVID-19, из которых 99 получали гепарин (в основном НМГ) в профилактических дозах [62]. Хотя различий в 28-дневной смертности среди получавших и не получавших гепарин не было, однако у пациентов с более выраженными нарушениями гемостаза (при значениях индекса сепсис-индуцированной коагулопатии ≥ 4) антикоагулянтная терапия НМГ существенно уменьшала летальность (40 против 64%, $p = 0.029$). Гепаринотерапия снижала летальность у пациентов с повышенным в 6 раз и более уровнем D-димера (33 против 52%, $p = 0.017$) [62]. Кроме того, назначение НМГ уменьшало риск тромбоэмболии легочной артерии у критически больных пациентов.

При определении дозы НМГ следует учитывать возможное влияние других лекарств, которые могут принимать пациенты. Приблизительно 50% пациентов, которые умерли от COVID-19 в Италии, имели несколько сопутствующих заболеваний, таких, как мер-

цательная аритмия или ишемическая болезнь сердца, требующих антикоагулянтного или антиагрегантного лечения. Лечение таких пациентов представляет особенно сложную задачу из-за потенциального взаимодействия гепарина и других препаратов, например, новых оральных антикоагулянтов [63], которые хорошо зарекомендовали себя в профилактике и лечении венозной тромбоэмболии, и эти препараты также могут быть перспективными для снижения тромбообразования у пациентов с COVID-19 [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с COVID-19 часто развиваются нарушения гемостаза по типу гиперкоагуляции различной степени выраженности. Характерными лабораторными признаками этих нарушений являются тромбоцитопения, а также повышенные значения концентрации D-димера, фибриногена, удлинение ПТВ и АЧТВ, особенно характерные для пациентов с тяжелой формой COVID-19. Динамическое определение данных параметров гемостаза может отражать трансформацию клинического течения болезни в более тяжелый вариант. Наиболее выраженные изменения гемостаза при COVID-19 имеют неблагоприятное прогностическое значение. С учетом повышенного риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 оправдано профилактическое и лечебное применение антикоагулянтов и, прежде всего, низкомолекулярных гепаринов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания № 0671-2020-0058 в сфере научной деятельности.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woo P.C.Y., Huang Y., Lau S.K.P., Yuen K.Y. // *Viruses*. 2010. V. 2. № 8. P. 1804–1820.
2. Cui J., Li F., Shi Z.L. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. V. 17. № 3. P. 181–192.
3. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. // *Russ. Arch. Internal Med.* 2020. V. 10. № 2. P. 87–93.
4. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., et al. // *N. Eng. J. Med.* 2020. V. 382. № 8. P. 727–733.
5. Mattiuzzi C., Lippi G. // *Ann. Tansl. Med.* 2020. V. 8. № 3. P. e48.
6. Costello R.A., Nehring S.M. // *Treasure Island, FL: Stat Pearls Publ.* 2020.
7. Taylor F.B., Toh C.H., Hoots K.W., Wada H., Levi M. // *Thromb. Haemostasis*. 2001. V. 86. № 5. P. 1327–1330.
8. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. № 4. P. 844–847.

9. Scharrer I. // *Front. Biosci.* 2018. V. 23. P. 1060–1081.
10. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., Marotto D., Ardizzone S., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020. V. 38. № 2. P. 337–342.
11. Iba T., Levy J.H. // *J. Thromb. Haemost.* 2018. V. 16. № 2. P. 231–241.
12. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. // *Blood.* 2019. V. 133. № 9. P. 906–918.
13. Claushuis T.A., de Stoppelaar S.F., Stroot I., Roelofs J.J., Ottenhoff R., van der Poll T., van 't Veer C. // *J. Thromb. Haemost.* 2017. V. 15. № 4. P. 744–757.
14. Chen J., Li X., Li L., Zhang T., Zhang Q., Wu F., Wang D., Hu H., Tian C., Liao D., Zhao L. // *Cell Res.* 2019. V. 29. № 9. P. 711–724.
15. Burzynski L.C., Humphry M., Pyrrillou K., Wiggins K.A., Chan J.N., Figg N., Kitt L.L., Summers C., Tatham K.C., Martin P.B., et al. // *Immunity.* 2019. V. 50. № 4. P. 1033–1042.
16. Vardon-Bounes F., Ruiz S., Gratacap M.P., Garcia C., Payrastré B., Minville V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 14. P. e3494.
17. Assinger A., Schrottmaier W.C., Salzmann M., Rayes J. // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. e1687.
18. Delvaeye M., Conway E.M. // *Blood.* 2009. V. 114. № 12. P. 2367–2374.
19. Giannis D., Ziogas I. A., Gianni P. // *J. Clin. Virol.* 2020. V. 127. P. e104362.
20. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 18. P. 1708–1720.
21. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. V. 58. № 7. P. 1116–1120.
22. Kawano N., Wada H., Uchiyama T., Kawasugi T., Madoiwa S., Takezako N., Suzuki K., Seki Y., Ikezoe T., Hattori T., Okamoto K. // *Thrombosis J.* 2020. V. 18. P. e2.
23. Schutte T., Thijs A., Smulders Y.M. // *Neth. J. Med.* 2016. V. 74. № 10. P. 443–448.
24. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., et al. // *Lancet.* 2020. V. 395. № 10229. P. 1054–1062.
25. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., et al. // *Lancet.* 2020. V. 395. № 10223. P. 507–513.
26. Wu J., Liu J., Zhao X., Liu C., Wang W., Wang D., Xu W., Zhang C., Yu J., Jiang B., Cao H., Li L. // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71. № 15. P. 706–712.
27. Yumeng Y., Cao J., Wang Q., Liu K., Luo Z., Yu K., Chen X., Hu B., Huang Z. // *Crit. Care Med.* 2020. V. 8. № 49. P. 1–11.
28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., et al. // *Lancet.* 2020. V. 395. № 10223. P. 497–506.
29. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. № 17. P. e38.
30. Uthman I.W., Gharavi A.E. // *Semin. Arthritis Rheum.* 2002. V. 31. № 4. P. 256–263.
31. Querol-Ribelles J.M., Tenias J.M., Grau E., Querol-Borras J.M., Climent J.L., Gomez E., Martinez I. // *Chest.* 2004. V. 126. № 4. P. 1087–1092.
32. Fruchter O., Yigla M., Kramer M. R. // *Am. J. Med. Sci.* 2015. V. 349. № 1. P. 29–35.
33. Snijders D., Schoorl M., Schoorl M., Bartels P.C., van der Werf T.S., Bo-ersma W.G. // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 2012. V. 23. № 5. P. 436–441.
34. Lippi G., Mario P., Brandon M.H. // *Clin. Chim. Acta.* 2020. V. 506. P. 145–148.
35. Zarychanski R., Houston D. S. // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Edu. Program.* 2017. V. 2017. № 1. P. 660–666.
36. Yang M., Ng M.H., Li C.K. // *Hematology.* 2005. V. 10. № 2. P. 101–105.
37. Jolicoeur P., Lamontagne L. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995. V. 380. P. 193–195.
38. Khurana D., Deoke S.A. // *Indian J. Crit. Care Med.* 2017. V. 21. № 12. P. 861–864.
39. Vanderschueren S., De Weerd A., Malbrain M., Vankerschaever D., Frans E., Wilmer A., Bobbaers H. // *Crit. Care Med.* 2000. V. 28. № 6. P. 1871–1876.
40. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. // *Lancet.* 2020. V. 395. № 10229. P. 1033–1034.
41. Jose R.J., Manuel A. // *Lancet Respir. Med.* 2020. V. 8. № 6. P. e46–e47.
42. Barry S.M., Johnson M.A., Janossy G. // *Bone Marrow Transplant.* 2000. V. 26. № 6. P. 591–597.
43. Imashuku S. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002. V. 44. № 3. P. 259–272.
44. Bisno A.L., Brito M.O., Collins C.M. // *Lancet Infect. Dis.* 2003. V. 3. № 4. P. 191–200.
45. Yokota S. // *Nihon Rinsho.* 2003. V. 61. № 11. P. 1953–1958.
46. Garanina E., Martynova E., Davidyuk Y., Kabwe E., Ivanov K., Titova A., Markelova M., Zhuravleva M., Cherepnev G., Shakirova V.G., et al. // *Viruses.* 2019. V. 11. № 7. P. e601.
47. Jahrling P.B., Hensley L.E., Martinez M.J., LeDuc J.W., Rubins K.H., Relman D.A., Huggins J.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. № 42. P. 15196–15200.
48. Huang K.J., Su I.J., Theron M., Wu Y.C., Lai S.K., Liu C.C., Lei H.Y. // *J. Med. Virol.* 2005. V. 75. № 2. P. 185–194.
49. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2012. V. 76. № 1. P. 16–32.
50. Channappanavar R., Perlman S. // *Semin. Immunopathol.* 2017. V. 39. P. 529–539.
51. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J.C. // *Intensive Care Med.* 2020. V. 46. № 5. P. 846–848.
52. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L., Song S., Ma Z., Mo P., Zhang Y. // *J. Infect. Dis.* 2020. V. 221. № 11. P. 1762–1769.
53. Sun S., Cai X., Wang H., He G., Lin Y., Lu B., Chen C., Pan Y., Hu X. // *Clin. Chim. Acta.* 2020. V. 507. P. 174–180.
54. Qian G.Q., Yang N.B., Ding F., Ma A.H.Y., Wang Z.Y., Shen Y.F., Shi C.W., Lian X., Chu J.G., Chen L., et al. // *QJM: An International Journal of Medicine.* 2020. V. 113. № 7. P. 474–481. doi: 10.1093/qjmed/hcaa089
55. Liu F., Xu A., Zhang Y., Xuan W., Yan T., Pan K., Yu W., Zhang J. // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. V. 95. P. 183–191.
56. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. V. 58. № 7. P. 1021–1028.
57. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., Gerotziafas G., Dimopoulos M.A. // *Am. J. Hematol.* 2020. V. 95. № 7. P. 834–847.
58. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., et al. // *Nature.* 2020. V. 579. № 7798. P. 270–273.
59. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2020. V. 71. № 15. P. 762–768.
60. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. // *JAMA Cardiol.* 2020. V. 5. № 7. P. 811–818.
61. Song J.C., Wang G., Zhang W., Zhang Y., Li W.Q., Zhou Z. // *Mil. Med. Res.* 2020. V. 7. P. e19.
62. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. № 5. P. 1094–1099.
63. Marietta M., Ageno W., Artoni A., De Candia E., Gresele P., Marchetti M., Marcucci R., Tripodi A. // *Blood Transfus.* 2020. V. 18. № 5. P. 167–169.