

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ

В. И. Петров^{1,2}, *А. С. Герасименко*¹, *И. С. Кулакова*¹, *О. В. Шаталова*¹,
*А. А. Амосов*¹, *В. С. Горбатенко*¹

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
¹кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии;
²Научный центр инновационных лекарственных средств, Россия

Объективные трудности, возникающие при ведении пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, вызвали множество вопросов, на которые медико-научное сообщество пытается ответить. На начальном этапе ведения пациентов часто наступает момент внезапного клинического обострения болезни с установлением цепочки событий, постепенно ухудшающихся до возможного летального исхода, несмотря на оптимальное лечение. Постепенно стало понятно, что патологическим проявлением инфекции является не только вирусная пневмония, которая вызывает тяжелую респираторную недостаточность, но и гиперкоагуляционное состояние. Молекулярные механизмы, лежащие в основе гиперкоагуляции, наблюдаемой у пациентов с COVID-19 предполагают тесную взаимосвязь с воспалением. Выделяют три преимущественных патогенетических механизма в развитии тромбообразования при коронавирусной инфекции: высвобождение цитокинов, нетоз, антифосфолипидные антитела. В данной статье обобщаются текущие данные опубликованных исследований, освещающих патогенез, клинко-лабораторные особенности лечения COVID-19 ассоциированной коагулопатии.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) первоначально была связана с эпидемией, сосредоточенной в Китае, в городе Ухане [7, 25, 26]. Оттуда SARS-CoV-2 быстро распространился по всему Китаю и соседним азиатским странам, а также в большинство стран мира [15, 20]. 11 марта 2020 г.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии коронавирусной инфекции. Уже первые аутопсии показали, что легкие при COVID-19 имели диффузный отек, а также картину ОРДС, микроангиопатических, геморрагических и тромботических явлений. Исследуемые легкие характеризовались широко распространенным альвеолярным повреждением, наличием значительного количества CD4+ лимфоцитов, агрегированных вокруг небольших тромбированных сосудов, и сопутствующим кровотечением [20, 25].

В настоящее время остаётся не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатических нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса [4]. Вместе с тем выделяют несколько групп факторов риска развития тромбообразования при COVID-19:

1. Внешние: малоподвижное состояние человека, изменение газового состава воздуха в помещении, лекарственная терапия.

2. Внутренние: Острые и хронические заболевания человека, изменение тока крови, изменение физико-химических свойств крови.

3. COVID-19 факторы [1]:

3.1. SARS-CoV-2-индуцированный цитокиновый шторм активирует коагуляцию. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β и ИЛ-6, стимулируют экспрессию тканевого тромбопластина на иммунных клетках и инициируют активацию системы свертывания.

3.2. Фибринолитическая система подавляется за счет уменьшения активности активатора плазминогена урокиназного типа и повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1.

3.3. Тромбоциты активируются различными провоспалительными цитокинами, а поврежденный эндотелий легко связывается с тромбоцитами.

3.4. Дисфункция клеток эндотелия, вызванная воспалением, дополнительно ускоряет тромботическую реакцию.

Механизмы: выделяют три патогенетических механизма в развитии тромбообразования

при коронавирусной инфекции: высвобождение цитокинов, нетоз, антифосфолипидные антитела.

Высвобождение цитокинов. SARS-CoV2 представляет собой коронавирус с одноцепочечной РНК, принадлежащий к семейству *Coronaviridae*, род бета-коронавирус, который проникает в клетки человека путем связывания «шип-белка» (S-белок) с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), действующим как основной рецептор SARS-CoV-2, что приводит к подавлению АПФ2 и более высокой экспрессии ангиотензина II [10].

Ангиотензин II обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами, а также увеличивает гиперкоагуляцию за счет усиления продукции тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена [6].

АПФ2 преимущественно экспрессируется эндотелиальными клетками легких, а также внелегочной тканью, сердцем, нервной системой, кишечником, почками, кровеносными сосудами, и мышцами, что может объяснить органный дисфункцию, наблюдаемую у пациентов с COVID-19. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолоциты II типа, поражение которых вирусом приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически проявляется развитием острого респираторного дистресс-синдрома [24].

Связывание «шип-белка» с АПФ2 приводит к выработке воспалительных цитокинов, включая хемоаттрактант моноцитов белка 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин (IL)-1 β и IL-6, которые участвуют в гиперкоагуляции. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору (ТФ). Он выделяется моноцитами, а также поврежденными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотелиальными клетками. Высвобождение ТФ приводит к активации внешнего пути свертывания крови [3]. Гипервоспалительные реакции приводят к тканевым повреждениям, нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активацией коагуляции [13, 18].

Не стоит забывать, что прямое вирусное повреждение эндотелия имеет решающее значение для активации коагуляции. Поскольку эндотелий ответственен за поддержание сосудистого тонуса и гомеостаза, его повреждение на различных уровнях может вызвать системную дисфункцию кровообращения, характеризующуюся сужением сосудов, с последующей ишемией пораженных органов и нарушением микроциркуляции. Предполагается, что вирусопосредованная коагуляция происходит 4 основными способами: разрушение эндотелия, взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов, высвобождение цитокинов и высвобождение внутрисосудистого ТФ [12].

Нетоз. Кроме экспрессии ТФ на моноцитах и макрофагах, активация нейтрофилов и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек (*Neutrophil extracellular traps*) также вызывают активацию свертывания и тромбозы. Благодаря избыточному и неконтролируемому формированию NET, нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза или «иммунотромбоза», а также играют важную роль в процессах атеротромбоза и атеросклероза. Иммунотромбоз включает активное участие врожденной иммунной системы в формировании тромбоза посредством отчетливых клеточных и молекулярных взаимодействий. Важная роль в развитии иммунотромбоза отводится лейкоцитам. В частности, моноциты и нейтрофилы активируют тромбоциты и коагуляционный каскад посредством различных процессов. Также они продуцируют цитокины, которые оказывают проадгезивное и прокоагулянтное действие на эндотелиальные клетки. И наоборот, хемотаксис лейкоцитов и фагоцитарные функции координируют разрешение тромба [27].

Как уже упоминалось выше, лейкоциты приводят к активации тромбоцитов. Фактически тромбоциты способствуют иммунопосредованному ответу через прямое связывание или через белки плазмы микробных частиц, вызывая инфильтрацию тканей и, в критических фазах, тромбоцитопению [27]. Тромбоциты и лейкоциты не только участвуют в двунаправленных путях, предназначенных для усиления защиты организма и сдерживания вируса, но и распро-

страняют прокоагулянтное состояние как средство защиты.

Дополнительные взаимодействия тромбоцитов и фактора фон Виллебранда с нейтрофильными внеклеточными ловушками (сетями) являются ключевыми механизмами в иммунотромбозе. После воздействия вируса, активированных тромбоцитов и цитокинов нейтрофилы подвергаются образованию сетей посредством процесса, называемого нетозом [27]. Внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток представляют собой матрицу ДНК, гистонов и различных нейтрофилов, обладающих антимикробными свойствами. Помимо обеспечения антимикробной защиты, сети играют фундаментальную роль в обеспечении каркаса для прокоагулянтных эффекторов, состоящих из тромбоцитов, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, внеклеточных гистонов, высокомолекулярной группы box-1, сериновых протеаз нейтрофильных клеток и фибриногена [22]. Внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток также обеспечивают каталитическую платформу для протеолитической активности нейтрофильных сериновых протеаз, таких как нейтрофильная эластаза, которая разрушает и изменяет функцию антикоагулянтов, таких как тромбомодулин. Гистон H4 связывается с протромбином и генерирует тромбин путем аутоактивации. Было также показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов связываются с фактором XII (фактор Хагемана), что приводит к его активации в FXIIa. Подтверждением нетоза при COVID-19 было обнаружение на аутопсии пациентов микроваскулярных тромбов, содержащих множество нейтрофилов с внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET) [23].

Антифосфолипидные антитела. Еще один механизм вовлечения гемостаза в патогенез COVID-19 – это выработка антифосфолипидных антител. Китайскими авторами описаны 3 пациента с COVID-19, у которых тромботические осложнения, проявившиеся тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами, возникли на 3, 10 и 18-й дни заболевания. При детальном обследовании у всех были обнаружены антитела к β_2 -гликопротеину-I, относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) классов G и A, а также антикардиолипидные антитела, относящиеся

к IgA [9]. Французскими авторами при обследовании 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 25 (45 %) обнаружен волчаночный антикоагулянт, в то время, как антитела к β_2 -гликопротеину и антикардиолипидные антитела выявлены только у 5 (10 %). Коварство волчаночного антикоагулянта при COVID-19 заключается в том, что, с одной стороны, у людей определяется увеличение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а с другой, – осложнение течения заболевания тромбозами. Более того, при наличии волчаночного антикоагулянта нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ при назначении гепарина [21].

Диагностика. Ряд нарушений свертываемости крови обычно обнаруживается у пациентов с тяжелым COVID-19 и около 20–55 % пациентов COVID-19, поступивших в стационар, имеют лабораторные признаки коагулопатии [24]. В условиях пандемии клиницистам при лечении пациентов с COVID-19 нужны простые диагностические критерии, которые позволяют установить COVID-19 ассоциированную коагулопатию и определить исходя из этого тактику лечения. Наиболее значимыми являются D-димер, протромбиновое время, количество тромбоцитов, плазменная концентрация фибриногена (показатели расположены в порядке убывания прогностической значимости).

Степень повышения концентрации D-димера в крови является наиболее значимым изменением в системе гемостаза у пациентов, и может использоваться как прогностический параметр, отражающий тяжесть состояния человека.

Увеличение показателя протромбинового времени характерно не только для COVID-19. Этот показатель значимо не различался у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и пневмониями другой этиологии. В то же время при COVID-19 увеличение показателя протромбинового времени ассоциируется с тяжестью состояния [16].

В отличие от ДВС, при котором одним из диагностических критериев является гипофибриногенемия, при COVID-19 чаще встречается гиперфибриногенемия. Фибриноген – это белок острой фазы, содержание которого повышается при воспалении. Однако на поздней стадии бо-

лезни уровень фибриногена был достоверно ниже (<1 г/л) у скончавшихся пациентов по сравнению с выжившими пациентами [8].

Для оценки тромбоэмболических осложнений была предложена модифицированная шкала IMPROVEDD – в которую был добавлен уровень D-димера в стационаре (как фактор риска возникновения венозного тромбоза). Характерно, что по этой шкале больные, госпитализированные с COVID-19 и имеющие повышенный уровень D-димера в крови, сразу попадают в группу повышенного риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Сразу несколько групп исследователей указали, что коагуляционный профиль у пациентов с COVID-19 отражает выраженную гиперкоагуляцию, но не коагулопатию потребления [14, 17]. Коагулопатия потребления – типичное проявление ДВС и сепсис-индуцированной коагулопатии, однако она не встречается в дебюте COVID-19.

Исследования показали, что, хотя в дебюте заболевания у большинства пациентов развивается гиперкоагуляционное состояние, отличное от ДВС, по мере прогрессии поражения, развития полиорганной дисфункции, присоединения инфекционных осложнений и сепсиса может развиться ДВС. Поэтому, если у выживших пациентов с COVID-19 ДВС регистрировали лишь в 0,6 % наблюдений, то у умерших – уже в 71,4 % случаев [5, 11].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, повышенный уровень повреждающих молекулярных паттернов и повреждение эндотелия лежат в основе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), возникающего при тяжелых инфекциях и/или сепсисе, который характеризуется снижением уровня факторов свертывания крови, ассоциированных с усилением фибринолиза. Хотя COVID-19 ассоциированная коагулопатия (тромбоцитопения, повышение уровня D-димера и длительное протромбиновое время) напоминает ту, что наблюдается при ДВС-синдроме, ассоциированном с сепсисом, большинство случаев нельзя классифицировать как имеющий ДВС-синдром по шкале Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) по специфическим лабораторным признакам (очень высокий уровень D-димера

и умеренная тромбоцитопения), по крайней мере на ранней стадии инфекции COVID-19.

Лечение. В антитромботической терапии COVID-19 ассоциированной коагулопатии используются низкомолекулярный и нефракционированный гепарин (НМГ, НФГ). У каждой из групп препаратов имеются свои преимущества и недостатки. На сегодняшний момент предпочтение отдается НМГ [2].

В ряде европейских исследований отмечена высокая частота тромбоэмболических событий (31–47 %) у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, несмотря на терапию стандартными профилактическими дозами антикоагулянтов [19, 29].

Тем не менее применение гепаринов оправдано и подтверждается данными других исследований. В итальянском исследовании были изучены две группы пациентов: пациенты с COVID-19 и пациенты без COVID-19. Группа COVID-19 с повышенным уровнем D-димера (>6 раз верхней границы нормы) показала более низкие показатели смертности при введении НМГ (40–60 мг эноксапарина в сутки) или НФГ (10 000–15 000 ЕД/сут.), чем те, которые не получали их [11]. Известен ряд точек приложения гепарина при COVID-19 ассоциированной коагулопатии.

Помимо того, что гепарин является антикоагулянтом, в легких он снижает воспаление и тромбообразование, выраженность ОРДС, улучшает оксигенацию; уменьшает образование тромбов в коронарных артериях и полостях сердца, выраженность миокардиопатии и кардиальной дисфункции вследствие ишемической гипоксии субэндотелиального слоя; в остальных органах также уменьшает выраженность микрососудистой ишемии, полиорганной дисфункции, выраженность отека и капиллярной утечки. К тому же, являясь анионом, связывает протеины и ингибирует тем самым присоединение вируса.

Гепарин также имеет широкий диапазон положительных эффектов: антиатеросклеротический, анальгезирующий, противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный, гиполипидемический, диуретический, калийсберегающий.

Стоит отметить особенности фармакокинетики антикоагулянтов у пациентов с почечной

недостаточностью. Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с нарушенным связыванием белков плазмы и последующим увеличением концентрации препарата в крови. Экскреция препаратов почками происходит в основном путем клубочковой фильтрации и реже – через канальцевую секрецию и реабсорбцию. При ХБП снижается как клубочковая, так и канальцевая секреция и, как следствие, увеличивается период полувыведения препаратов.

В связи с наличием почечного пути выведения у всех пероральных антикоагулянтов, их фармакокинетика, в той или иной мере, меняется при снижении скорости клубочковой фильтрации, что требует коррекции дозы препаратов в зависимости от клиренса креатинина. Следовательно, применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений COVID-19 требует особого внимания у пациентов с хронической болезнью почек. Также не рекомендуется использовать НМГ и фондапаринукс натрия у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.

Стоит помнить, если больной с легкими проявлениями COVID-19 уже использует антикоагулянты по другим показаниям (фибрилляция предсердий, ранее перенесенные венозные ТЭО, механические протезы клапанов сердца и др.), их прием разумно продолжить, не меняя дозировки препарата. Однако если состояние утяжеляется целесообразно перейти на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ).

В качестве терапии COVID-19 ассоциированной коагулопатии в амбулаторной практике рекомендуется использовать: аписабан по 2,5 мг 2 раза/сут., ривароксидан 10 мг – 1 раз/сут. [2].

Рекомендуемое лечение в стационаре заключается в назначении: низкомолекулярных гепаринов – эноксапарина 40 мг 1 раз в сут. или нефракционированного гепарина 5 000 ЕД 2–3 раза/сут. [2]

У пациентов со случившимся тромбозом предпочтение стоит отдавать таким препаратам как: эноксапарин 1,5 мг/кг 1 раз/сут. 10 дней; ривароксидан 15 мг 2 раза/сут. в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз/сут., а после 6 месяцев лечения 10 мг

1 раз/сут.; аписабан 10 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней (2 таблетки утром и 2 таблетки вечером), затем 5 мг 2 раза/сут. (1 таблетка утром и 1 таблетка вечером) не менее 3 месяцев. Стоит помнить, что лечение антикоагулянтами при случившемся тромбозе должно продолжаться не менее 3 месяцев [2].

Продленная постстационарная профилактика у больных с COVID-19 может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений; у пациентов пожилого возраста; пациентов, лечившихся в блоке интенсивной терапии; пациентов со злокачественными новообразованиями; пациентов с ТГВ/ТЭЛА в анамнезе; пациентов с сохраняющимися выраженными ограничениями подвижности; если концентрация D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы. Также рекомендуется использовать стандартизованный подход для отбора пациентов, которым необходимо назначать профилактическую антикоагулянтную терапию.

Применение антиагрегантов при COVID-19 упоминается в единичных публикациях. Не описано тяжелых кровотечений у данной категории пациентов. Хотя при COVID-19-коагулопатии тромбоциты могут быть вовлечены в местный и системный тромботический ответ, добавление ингибитора тромбоцитов к нефракционированному гепарину или НМГ в терапевтических дозах увеличивает риск возникновения кровотечений. Этот феномен наблюдается при остром коронарном синдроме, когда терапия антикоагулянтами и антиагрегантами может снижать частоту артериального тромбоза, но при этом повышается риск кровотечения [1].

Если суммировать рекомендации по гепаринотерапии различных обществ: ISTH, китайских экспертов, экспертов швейцарского общества гематологов, а также отечественные методические рекомендации, то лечение COVID-19 можно свести к следующей схеме.

Профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей / ТЭЛА стоит рассматривать для пациентов с COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не

получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится, прежде всего, к пациентам с ограниченной подвижностью, тромботическими осложнениями в анамнезе, злокачественными новообразованиями, особенно при наличии дополнительных факторов риска тромбозов.

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться, по крайней мере, до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

Противопоказания для использования профилактических доз НМГ/НФГ: продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ/НФГ.

При тромботических осложнениях следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ. Применение лечебных доз НМГ/НФГ может рассматриваться у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. У пациентов в отделениях интенсивной терапии со значительным повышением концентрации D-димера плазмы, тяжелым воспалением, печеночной или почечной дисфункцией или дыха-

тельной недостаточностью должны применяться лечебные дозы НМГ/НФГ.

Фондапаринукс натрия, НМГ не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.

При COVID-19 нет данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить.

Заключение

Еще предстоит проделать большую работу, чтобы понять все механизмы, с помощью которых коронавирус вызывает коагулопатию. С другой стороны, благодаря междисциплинарному сотрудничеству, выявляются многие аспекты этой проблемы. Профилактика и лечение COVID-19 ассоциированной коагулопатии позволяют избежать развития потенциально необратимых легочных и системных состояний.

Предварительные данные из литературы также предполагают благоприятный прогностический эффект лечения антикоагулянтами у пациентов с этой патологией. Однако отсутствуют рандомизированные испытания, которые обосновывают реальное преимущество лечения полными дозами антикоагулянтов у пациентов с тяжелым заболеванием перед потенциальным увеличенным риском кровотечения. Требуются дальнейшие исследования, чтобы лучше понять патогенез COVID-19 ассоциированной коагулопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев, Э. Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1 – С. 3 – 13.
2. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версии 11. – Москва, 2021. – Текст : непосредственный.
3. Галстян, Г. М. Коагулопатия при COVID-19 / Г. М. Галстян. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645 – 657.
4. Явелов, И. С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии / И. С. Явелов, О. М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020 – Т. 19, № 3. – С. 310 – 318.
5. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 844 – 847.
6. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology / S. Forrester, G. Booz, C. Sigmund [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Physiol Rev. – 2018. – Vol. 98. – P. 1627 – 1738.
7. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P 1054 – 1062.

8. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497 – 506.
9. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Shulan Zhang [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – P. 38.
10. Counterregulatory renin – angiotensin system in cardiovascular disease / M. Paz Ocaranza, J. Riquelme, L. Garc'ia [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 116 – 129.
11. COVID-19-associated coagulopathy / M. Franchini, G. Marano, M. Cruciani [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Diagnosis (Berl.)*. – 2020. – Vol. 18. – P. 357 – 363.
12. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response / Apoorva Jayarangaiah [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 26: 1076029620943293.
13. **Colling, M.** COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. / M. Colling, Y. Kanthi. – Text (visual) : unmediated // *Vascular Medicine.* – 2020. – Vol. 25. – P. 471 – 478.
14. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure / L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 120. – P. 998 – 1000.
15. First case of 2019 novel coronavirus in the United States / M. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 929 – 936.
16. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 1089 – 1098.
17. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1738 – 1742.
18. **Frantzeskaki, F.** Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. / F. Frantzeskaki, A. Armaganidis, S. Orfanos. – Text (visual) : unmediated // *Respiration.* – 2017. – Vol. 93. – P. 212 – 225.
19. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, van T. Haaps [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1995 – 2002.
20. Insight into 2019 novel coronavirus – an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV / M. Xie, Q. Chen. – Text (visual) : unmediated // *Int J Epidemiol.* – 2020. – Vol. 94. – P. 119 – 124.
21. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. / I. Harzallah, A. Debliquis, B. Drénou. – Text (visual) : unmediated // *J. Thromb. Haemost.* 2020. – Vol. 18. – P. 2064 – 2065.
22. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo* / M. von Bruhl, K. Stark, A. Steinhart [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J Exp Med.* – 2012. – Vol. 209. – P. 819 – 835.
23. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans / S. Fox, A. Akmatbekov, J. Harbert [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 681 – 686.
24. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 80. – P. 934.
25. SARS, MERS, and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? / N. Peeri, N. Shrestha, M. S. Rahman [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Int J Epidemiol.* – 2020. – Vol. 49 – P. 717 – 726.
26. The epidemiology, diagnosis, and treatment of COVID-19 / P. Zhai, Y. Ding, X. Wu, J. Long [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – Vol. 55. – № 5. – P. 105955.
27. **Swystun, L.** The role of leukocytes in thrombosis / L. Swystun, P. Liaw. – Text (visual) : unmediated // *Blood.* – 2016. – Vol. 128. – P.753 – 762.
28. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 9 – 14.