© Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А.
УДК:612.115:616.9 (COVID-19)
DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.02

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КОАГУЛОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ COVID-19 ІНФЕКЦІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

This review summarizes current knowledge about coagulation disorders associated with COVID-19 infection. Despite a significant amount of research, it is currently unclear whether COVID-19 is the direct cause of coagulopathic disorders or they occur as the infectious process progresses. Different authors have proposed several pathogenetic mechanisms for the development of coagulopathy in this disease. However, the most important is the release of a large number of cytokines that provoke interstitial inflammation, endothelial damage and activation of coagulation, in the pathogenesis of which the tissue factor plays a key role. Hyperinflammatory reactions lead to tissue damage, disruption of the endothelial barrier and uncontrolled activation of coagulation. In the lungs and, possibly, in other organs, under the influence of the virus, local damage to the vascular endothelium occurs, which leads to angiopathy, activation and aggregation of platelets with the formation of blood clots and concomitant consumption of platelets. Systemic hypercoagulation and hyperfibrinogenemia significantly increase the likelihood of large vessel thrombosis and thromboembolic complications, which are detected in 20–30% of patients in the intensive care units. Along with an increase in the level of cytokines in the blood, their content also increases in the lungs and in the bronchoalveolar lavage fluid. Cytokine storm leads to systemic intravascular coagulation, multiple organ failure and death. The review also provides the rationale for the principles of managing patients with coagulopathy based on the known mechanisms of unique disorders inherent in COVID-19. It has been shown that the problem of the pathogenesis of the development of blood clotting disorders in COVID-19 infection remains relevant.

Key words: COVID-19, coagulopathy, thrombosis, anticoagulants.

У цьому огляді узагальнено сучасні дані про порушення коагуляції, що виникають при COVID-19 інфекції. Незважаючи на значну кількість досліджень, в даний час залишається нез'ясованим, чи COVID-19 є безпосередньою причиною коагулопатичних порушень або вони виникають у період прогресування інфекційного процесу. Різними авторами пропонується кілька патогенетичних механізмів розвитку коагулопатії при цьому захворюванні. Однак найбільш важливим вважається вивільнення великої кількості цитокінів, які провокують інтерстиціальне запалення, ендотеліальне пошкодження та активацію коагуляції, у патогенезі якої ключова роль належить тканинному фактору. Гіперзапальні реакції призводять до тканинних пошкоджень, порушеннь ендотеліального бар'єру та неконтрольованої активації коагуляції. У легенях та, можливо, в інших органах під дією вірусу відбувається локальне ураження ендотелію судин, що призводить до ангіопатії, активації та агрегації тромбоцитів з формуванням тромбів та супутнього вживання тромбоцитів. Системна гіперкоагуляція та гіперфібриногенемія значно підвищують ймовірність тромбозу великих судин та тромбоемболічних ускладнень, які виявляються у 20-30% пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Поряд із підвищенням рівня цитокінів у крові їх вміст також збільшується у легенях, у рідині бронхоальвеолярного лаважу. Цитокіновий шторм призводить до системного внутрішньосудинного згортання, поліорганної недостатності та летального результату. Також в огляді наведено обґрунтування принципів ведення пацієнтів з коагулопатією на основі відомих механізмів унікальних порушень, властивих COVID-19. Показано, що проблема патогенезу розвитку порушень згущення крові при COVID-19 інфекції залишається актуальною.

Ключові слова: COVID-19, коагулопатія, тромбоз, антикоагулянти.

Вступ

Нова коронавірусна хвороба 2019 р., яка супроводжується важким гострим респіраторним синдромом-2 (SARS-CoV-2), характеризується високою захворюваністю та смертністю в усьому світі та позначена Всесвітньою організацією охорони здоров'я як пандемія COVID-19.

SARS-CoV-2 подібний до вірусів SARS (вірус важкого гострого респіраторного синдрому) і MERS (вірус близькосхідного респіраторного синдрому), відноситься до сімейства Coronaviridae з одноланцюжковим РНК-геномом і містить поверхневий глікопротеїн, який надає йому характерну корону при дослідженні на електронному мікроскопі. Ці теломери відомі як спайкові (шиповидні) білки, або S-білки, і вважається, що вони відповідальні за властивий вірусу тропізм, оскільки взаємодіють лише зі специфічними рецепторами на поверхнях клітин органів-мішеней [2]. SARS-CoV-2 переважно націлений на респіраторний епітелій, де він потрапляє в клітини організму через рецептор ACE2 (ангіотензинперетворюючий фермент 2) [3].

Частими ускладненнями при COVID-19 є венозні тромбози та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), а також описані випадки артеріальних тромбозів та тромбозів у екстракорпоральних контурах [4].

Метою нашої роботи було узагальнити сучасні знання про порушення коагуляції, що виникають при інфекції COVID-19.

Слід зазначити, що перші аутопсії показали, що легені при COVID-19 мали дифузний набряк, і навіть

**Цитування при атестації кадрів: Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А. Сучасні аспекти розвитку коагулопатії у пацієнтів при COVID-19 інфекції: огляд літератури // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 7-11.*

картину ОРДС (гострого респіраторного дистрес-синдрому), мікроангіопатичних, геморагічних і тромботичних явищ. Досліджувані легені характеризувалися широко поширеним альвеолярним ушкодженням, наявністю значної кількості CD4+ лімфоцитів, агрегованих навколо невеликих тромбованих судин та супутньою кровотечею [5,6]. В даний час залишається незрозумілим, чи COVID-19 є безпосередньою причиною коагулопатичних порушень або вони виникають у період прогресування інфекційного процесу [7].

Так, на думку M. Paz Ocaranza, J. Riquelme [8] , вивільнення цитокінів відбувається внаслідок того, що SARS-CoV2 є коронавірусом з одноланцюжковою РНК, що належить до сімейства Coronaviridae (рід бета-коронавірусу), який проникає в клітини людини шляхом зв'язування «шип-білка» (S-білок) з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2). Він діє як основний рецептор SARS-CoV-2, що призводить до пригнічення АПФ2 та підвищення експресії ангіотензину II, який має виражені вазоконстрикторні властивості, і збільшує гіперкоагуляцію за рахунок посилення продукції тканинного фактора та інгібітора активатора плазміногену [9].

АПФ2 переважно експресується ендотеліальними клітинами легень, а також усіма внутрішніми органами, кровоносними судинами та м'язами, що може пояснити органну дисфункцію, яка спостерігається у пацієнтів із COVID-19. Але основною та швидко досяжною мішенню є альвеолоцити II типу, що призводить до дифузного альвеолярного пошкодження та розвитку ГРДС [10].

Але крім того, цитокіни, що вивільнилися, провокують інтерстиціальне запалення, ендотеліальне пошкодження і активацію коагуляції, в патогенезі якої ключова роль належить тканинному фактору (ТФ). Він виділяється моноцитами, і навіть ушкодженими чи активованими внаслідок впливу цитокінів ендотеліальними клітинами. Вивільнення ТФ призводить до активації зовнішнього шляху згущення крові [11].

Гіперзапальні реакції призводять до тканинних ушкоджень, порушення ендотеліального бар'єру та неконтрольованої активації коагуляції [12,13]. У той же час Apoorva Jayarangaiah [et al.] вказують, що можливе вирішальне значення для активації коагуляції має пряме вірусне пошкодження ендотелію [14]. Адже саме ендотелій відповідальний за підтримку судинного тонусу та гомеостазу, його ушкодження може спричинити системну дисфункцію кровообігу, звуження судин з подальшою ішемією уражених органів та порушенням мікроциркуляції. Автор передбачає, що вірусопосередкована коагуляція відбувається 4 основними способами: руйнуванням ендотелію, взаємодією лейкоцитів та тромбоцитів, вивільненням цитокінів та вивільненням внутрішньосудинного ТФ [14].

Swystun L. [15] пояснює активацію згущення крові та тромбоз розвитком нетоза. Він вважає, що крім експресії ТФ на моноцитах і макрофагах, відбувається активація нейтрофілів і викид нейтрофілів позаклітинних пасток (Neutrophil extracellular traps, NET), які також викликають тромбоутворення. Позаклітинні пастки нейтрофілів є матрицею ДНК, гістонів і різних нейтрофілів, що мають антимікробні властивості. Крім забезпечення антимікробного захисту ці мережі відіграють фундаментальну роль у забезпеченні каркасу для прокоагулянтних ефекторів, що складаються з тромбоцитів, фактора Віллебранда, тканинного фактора, позаклітинних гістонів, високомобільної групи box-1, серинових протеаз нейтрофілів і фібриногену [16].

Завдяки надмірному та неконтрольованому формуванню NET, нейтрофіли можуть сприяти розвитку патологічного венозного та артеріального тромбозу або «імунотромбозу». У розвитку імунотромбозу важлива роль приділяється лейкоцитам. Зокрема, моноцити та нейтрофіли активують тромбоцити та коагуляційний каскад, продукують цитокіни, які надають проадгезивну та прокоагулянтну дію на ендотеліальні клітини [15].

Додаткові взаємодії тромбоцитів та фактора Віллебранда з NET є ключовими механізмами імунотромбозу. Під впливом вірусу, активованих тромбоцитів та цитокінів нейтрофіли сприяють утворенню захисних мереж за допомогою процесу, що називається нетозом [15]. Підтвердженням нетозу при COVID-19 було виявлення на аутопсії пацієнтів мікроваскулярних тромбів, що містять безліч нейтрофілів з позаклітинними пастками нейтрофілів (NET) [17].

І нарешті, ще один механізм залучення гемостазу до патогенезу COVID-19 – це вироблення антифосфоліпідних антитіл, описане китайськими авторами [18]. У публікації описані 3 пацієнти з COVID-19, у яких тромботичні ускладнення проявились тромбозами артерій кінцівок, ішемічними інсультами, виникли на 3, 10 та 18-й дні захворювання. При детальному обстеженні у всіх були виявлені антитіла до β2-глікопротеїну-I, що відносяться до імуноглобулінів (Ig) класів G і A, а також антикардіоліпінові антитіла, що відносяться до IgA [18]. Французькими авторами при обстеженні 56 пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 у 25 (45 %) виявлено вовчаковий антикоагулянт, тоді як антитіла до β2-глікопротеїну та антикардіоліпінові антитіла виявлені лише у 5 (10 %). Підступність вовчакового антикоагулянту при COVID-19 полягає в тому, що, з одного боку, у людей визначається збільшення показника активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), а з іншого – ускладнення перебігу захворювання на тромбози. Більше того, за наявності вовчакового антикоагулянту не можна орієнтуватися на показник АЧТЧ при призначенні гепарину [19].

На думку інших авторів, тяжкий перебіг COVID-19 інфекції супроводжується двома різними патологічними механізмами порушення системи згортання крові. У легенях та, можливо, в інших органах під дією вірусу відбувається локальне ураження ендотелію судин, що призводить до ангіопатії, активації та агрегації тромбоцитів з формуванням тромбів та супутнього вживання тромбоцитів [20]. Системна гіперкоагуляція та гіперфібриногенемія значно підвищують ймовірність тромбозу великих судин та тромбоемболічних ускладнень, які виявляються у 20–30% пацієнтів відділень інтенсивної терапії [21,22].

Однією з найчастіших лабораторних знахідок при інфекції COVID-19 є підвищення рівня D-димеру. Це показник, який використовується у пацієнтів із підозрою на венозні тромбоемболії. D-димер – це маркер утворення фібринового згустку та його розчинення. Внаслідок цих процесів у крові людини з'являються фрагменти цього тромбу. Так, у дослідженні, що включало 560 пацієнтів, було виявлено збільшення вмісту D-димеру в 46,4% випадків, з них 40% пацієнтів мали легкий та середньотяжкий перебіг захворювання COVID-19, а 60% хворих були у тяжкому стані [23]. Ще в одному дослідженні високий рівень D-

димера пов'язаний з несприятливим прогнозом хвороби [24]. Іншими авторами при обстеженні 343 пацієнтів із COVID-19 встановлено, що примежове значення рівня D-димеру 2,0 мг/л може бути предиктором смерті (чутливість 92,3%, специфічність 83,3%) [25].

Значно пізніше N. Tang та ін. повідомили про підвищення концентрації D-димеру та продуктів розпаду фібрину, а також про незначне та помірне збільшення протромбінового часу (ПТЧ) та активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) при COVID-19 [26].

Щодо вмісту тромбоцитів у периферичній крові у пацієнтів із COVID-19 є різні повідомлення. Так, у поданому метааналізі було виявлено достовірно низьку кількість тромбоцитів у тяжких пацієнтів із COVID-19. На думку авторів, тромбоцитопенія була пов'язана з 5-кратним підвищенням ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання на тлі вторинних інфекцій [27].

Разом з тим, тромбоцитопенія не так часто виявляється при COVID-19 [28]. Так, в одному дослідженні кількість тромбоцитів $<100,0\times10^9$/л було виявлено лише у 8% тяжких хворих у відділенні інтенсивної терапії і лише у 4% від усіх госпіталізованих пацієнтів [29]. В іншому дослідженні при порівнянні кількості тромбоцитів у пацієнтів з ГРДС, асоційованим з COVID-19 та іншими інфекціями, було виявлено незначні клінічні відмінності [30].

Відсутність тромбоцитопенії спростовує наявність коагулопатії споживання, типової для синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром). Останні дані свідчать про те, що коагулопатія при COVID-19 відрізняється від ДВЗ-синдрому, викликаного бактеріальною інфекцією, щодо мінімальних змін кількості тромбоцитів, показників антитромбіну, ПТЧ і АЧТЧ [26].

Інфекція COVID-19 спричиняє гостре пошкодження легень внаслідок активації макрофагів та нейтрофілів, апоптозу лімфоцитів. Макрофаги продукують цитокіни та хемокіни, включаючи MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний білок 1), IP-10 (інтерфероніндукований білок 10), MIP-1 (білок запалення макрофагів 1), і вивільняють ці медіатори в альвеоли.

L. Gattinoni та ін. розглядали два різні механізми пошкодження легень при ГРДС - L-тип і H-тип [31]. На їхню думку, L-тип характеризується низькою еластичністю та високою податливістю, що рідко зустрічається при ОРДС, тоді як H-тип демонструє високу еластичність і низьку податливість, що характерно для ОРДС. Автори пояснюють, що основною причиною гіпоксемії при L-типі є порушення перфузії, спричинене вазоконстрикцією та високою фракцією шунту. Висока еластичність при H-типі може призводити до набряку легень.

COVID-19 також викликає пошкодження ендотелію судин шляхом активації системи комплементу, що призводить до збільшення проникності та утворення запальних тромбів. Внаслідок активації фібринолітичної системи в циркуляторне русло надходять фрагменти деградації фібрину (D-димери) [22]. Дійсно, M. Dolhnikoff та ін. повідомили про фібринозні тромби в легеневих артеріолах як пошкодженої, так і збереженої паренхіми легень. Пошкодження ендотелію легеневих капілярів також прискорюється за рахунок ураження ендотелію судин [32]. SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини через рецептор ACE2 [33]. Швидка реплікація вірусу викликає масивний апоптоз ендотеліальних клітин та призводить до втрати антикоагулянтної функції у просвіті судин.

На думку інших авторів, в основі COVID-19 лежить мультисистемне запалення з порушенням згортання крові. При COVID-19 підвищені рівні різних прозапальних цитокінів, а цитокіновий шторм відповідальний за прогресування та модифікацію хвороби. Фактор некрозу пухлини, ІЛ-1b, ІЛ-6, інтерферон-g та гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор є типовими цитокінами, які опосередковують запалення та коагуляцію. Поряд із підвищенням рівня цитокінів у крові їх вміст також збільшується у легенях, у рідині бронхоальвеолярного лаважу [34].

Цитокіновий шторм призводить до системного внутрішньосудинного згортання, поліорганної недостатності та летального результату [35, 36]. Було зазначено, що поліорганна недостатність найчастіше виникає у пацієнтів із сепсисом та коагулопатією, тому інгібування продукції тромбіну може призвести до зниження летальності [37].

Таким чином, регулювання підвищеної продукції цитокінів є основною метою лікування, спрямованого на пригнічення ІЛ-1 та ІЛ-6. Але, численні медіатори запалення також можуть викликати пошкодження мікроциркуляції та утворення тромбу. При посмертній експертизі легеневих артерій з використанням імунного забарвлення каспазою-3 виявлені нейтрофільна та мононуклеарна клітинна інфільтрація, апоптоз ендотеліальних та мононуклеарних клітин [20].

Неухильно зростає кількість робіт, у яких вказується на підвищений ризик венозних тромбозів та ТЕЛА при COVID-19. При обстеженні 81 пацієнта з пневмонією викликаною COVID-19, які лікувались у відділенні інтенсивної терапії, безсимптомний тромбоз вен нижніх кінцівок виявили у 25% випадків [38]. Ще в одному дослідженні, яке включало пацієнтів з інфекцією, викликаною SARS-CoV-1, тромбоз вен був виявлений у 20,5% пацієнтів, а ТЕЛА - у 11,4% [39].

Слід зазначити, що поширеність венозного тромбозу та ТЕЛА недооцінюється внаслідок обмеження проведення МСКТ із контрастним посиленням у хворих в критичному стані. Отже, всім пацієнтам у тяжкому стані слід проводити профілактику венозної тромбоемболії (ВТЕ), переважно з використанням низькомолекулярних гепаринів (НМГ) незалежно від рівня D-димеру. У разі раптового погіршення стану хворого зі збільшенням потреби в кисні, при правошлуночковій недостатності та/або шоці насамперед необхідно виключати ТЕЛА [40].

Тимчасовий алгоритм розпізнавання та лікування коагулопатії при COVID-19 розроблений ISTH. Для визначення прогнозу у всіх пацієнтів з інфекцією COVID-19 рекомендується проводити наступні лабораторні маркери: D-димер, ПТЧ, тромбоцити та фібриноген (у порядку зменшення важливості). В даний час доведено зв'язок підвищеного рівня D-димеру з високою смертністю у пацієнтів із COVID-19 [40].

Таким чином, D-димер є маркером тяжкості захворювання та негативного прогнозу, але немає доказів на користь його ефективності як біомаркера, що передбачає необхідність посилення антикоагулянтної терапії [26].

Тимчасове керівництво ISTH рекомендує призначення НМГ у профілактичній дозі всім пацієнтам із COVID-19, які потребують госпіталізації, за відсутності протипоказань (активна або нещодавня кровотеча,

кількість тромбоцитів <25×10^9/л) [39]. У дослідженні F.A. Klok et al., що включав 184 тяжких пацієнтів з COVID‑19, які перебували у трьох ВІТ та отримували гепарини у профілактичній дозі, у 25 хворих були виявлені венозні тромбози. Слід зазначити, що у 2 з 3 ВІТ спочатку використані дози НМГ були нижчими за стандартні та підвищувалися з часом. Вік пацієнта та коагулопатія були незалежними предикторами тромботичних подій. Результати цього дослідження дозволяють припустити, що у тяжких пацієнтів із COVID‑19 ВТЕ може розвинутись на фоні введення НМГ у профілактичній дозі [21].

Проте застосування гепаринів виправдане і підтверджується даними інших досліджень. В італійському дослідженні було вивчено дві групи пацієнтів: пацієнти з COVID-19 та пацієнти без COVID-19. Група COVID-19 з підвищеним рівнем D-димеру (>6 разів верхньої межі норми) показала нижчі показники смертності при введенні НМГ, ніж ті, які не отримували їх [41].

Відомий ряд механізмів застосування гепарину при COVID-19 асоційованої коагулопатії. Крім того, що гепарин є антикоагулянтом, у легенях він знижує запалення та тромбоутворення, вираженість ГРДС, покращує оксигенацію; зменшує утворення тромбів у коронарних артеріях та порожнинах серця, вираженість міокардіопатії та кардіальної дисфункції внаслідок ішемічної гіпоксії субендотеліального шару; в інших органах гепарин зменшує вираженість мікросудинної ішемії, поліорганної дисфункції, вираженість набряку та капілярного витоку. До того ж, будучи аніоном, пов'язує протеїни та пригнічує тим самим приєднання вірусу.

Гепарин також має широкий діапазон позитивних ефектів: антиатеросклеротичний, аналгезуючий, протизапальний, протиалергічний, імуносупресивний, гіполіпідемічний, діуретичний, калійзберігаючий.

Застосування антиагрегантів при COVID-19 згадується у поодиноких публікаціях. Не описано важких кровотеч цієї категорії пацієнтів. Хоча при COVID-19-коагулопатії тромбоцити можуть бути залучені до місцевої та системної тромботичної відповіді, додавання інгібітора тромбоцитів до нефракціонованого гепарину або НМГ у терапевтичних дозах збільшує ризик виникнення кровотеч. Цей феномен спостерігається при гострому коронарному синдромі, коли терапія антикоагулянтами та антиагрегантами може знижувати частоту артеріального тромбозу, але при цьому підвищується ризик кровотечі [42].

За даними спостереження у 12 пацієнтів з пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, які отримували профілактичну антикоагулянтну терапію, додавання дипіридамолу в дозі 150 мг на добу було пов'язане зі значним збільшенням кількості тромбоцитів і лімфоцитів та зниженням рівня D-димеру контрольної групи. Таким чином, лікування дипіридамолом поряд зі зменшенням реплікації вірусу та імуномодулюючою дією пригнічує стан гіперкоагуляції у пацієнтів з COVID‑19. Для підтвердження цих терапевтичних ефектів необхідні об’ємні клінічні дослідження [43].

Таким чином, аналіз літератури показав, що потрібно провести велику роботу, щоб зрозуміти всі механізми, за допомогою яких коронавірус викликає коагулопатію. З іншого боку, завдяки міждисциплінарній співпраці виявляються багато аспектів цієї проблеми. Профілактика та лікування COVID-19 асоційованої коагулопатії дозволяють уникнути розвитку потенційно незворотних легеневих та системних станів. Попередні дані з літератури також передбачають сприятливий прогностичний ефект лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у пацієнтів із цією патологією. Однак відсутні рандомізовані випробування, які обґрунтовують реальну перевагу лікування повними дозами цих препаратів у пацієнтів з тяжким захворюванням перед потенційним підвищеним ризиком кровотечі. Потрібні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти патогенез COVID-19 асоційованої коагулопатії.

Література

1. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus spike protein and tropism changes. Advances in Virus Research 2016;96:29‑57.
2. Connors JM, Levy JH. COVID‑19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020 Jun;135(23):2033‑40.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet 2020 Feb; 395(10224):565‑74.
4. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID‑19. The New England Journal of Medicine 2020 Apr; 382(17):e38.
5. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus – an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int J Epidemiol. 2020;94:119 – 124.
6. Peeri N. , Shrestha N., Rahman M. S. et al. SARS, MERS, and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. Int J Epidemiol.2020;49:717 – 726.
7. Yavelov I. S., Drapkina O. M. COVID-19: sostoyanie sistemy gemostaza i osobennosti antitromboticheskoj terapii / I. S. YAvelov, – Tekst: neposredstvennyj. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020;19,(3): 310 – 318.
8. Ocaranza M. Paz, Riquelme J., Garc´ıa L. et al. Counterregulatory renin – angiotensin system in cardiovascular diseas. Nat Rev Cardiol.2020;17:116 – 129.
9. Forrester S., Booz G., Sigmund C. et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology.Physiol Rev.2018;98:1627 – 1738.
10. Wu C., Chen X., Cai Y. 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;80:934.
11. Galstyan, G. M. Koagulopatiya pri COVID-19. Pul'monologiya.2020;30(5):645 – 657.
12. Colling M., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vascular Medicine.2020;25:471 – 478.
13. Frantzeskaki, F. Armaganidis A., Orfanos S. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation.Respiration.2017;93:212 – 225.
14. Apoorva Jayarangaiah et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response.Clin Appl Thromb Hemost.2020;26: 1076029620943293.
15. Swystun, L., Liaw P. The role of leukocytes in thrombosis / L. Swystun.Blood.2016;128:753 – 762.
16. M. von Bruhl, Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. J Exp Med.2012;209:819 – 835.
17. Fox S., Akmatbekov A., Harbert J. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from NewOrleans. Lancet Respir Med.2020;8:681 – 686.

18. Zhang Y., Xiao M., Shulan S. Zhang et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19.N. Engl. J. Med.2020:38.
19. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. J. Thromb. Haemost. 2020.18: 2064 – 2065.
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID‑19. The Lancet 2020 May; 395(10234):1417‑8.
21. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID‑19. Thrombosis Research 2020 Jul; 191:145‑7.
22. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Critical Care Medicine 2020 Sep; 48(9):1358‑64.
23. Guan W‑J, Ni Z‑Y, Hu Y, Liang W‑H, et al., China Medical Treatment Expert Group for COVID‑19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine 2020 Apr; 382(18):1708‑20.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID‑19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 2020 Mar; 395(10229):1054‑62.
25. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, et al. D‑dimer levels on admission to predict in‑hospital mortality in patients with COVID‑19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun;18(6):1324‑9.
26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Apr;18(4):844‑7.
27. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID‑19) infections: a meta‑analysis. Clinica Chimica Acta 2020 Jul;506:145‑8.
28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS‑CoV‑2 pneumonia in Wuhan, China: a single‑centered,
1. retrospective, observational study. The Lancet. Respiratory Medicine 2020 May; 8(5):475‑81.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020 Feb; 395(10223):497‑506.
30. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS‑CoV2 and non‑SARS‑CoV2. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2020 Apr 3;1‑4. doi: 10.1007/s11239‑020‑02105‑8. Online ahead of print.
31. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. Camporota L. COVID‑19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Medicine 2020 Jun; 46(6):1099‑102.
32. Dolhnikoff M, Duarte‑Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID‑19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun; 18(6):1517‑9.
33. Zhang H, Penninger JM, Li Y,et al. Angiotensin‑converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS‑CoV‑2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Medicine 2020 Apr; 46(4):586‑90.
34. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al.Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID‑19 patients. Emerging Microbes & Infections 2020 Dec; 9(1):761‑70.
35. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS‑CoV‑2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerging Microbes & Infections 2020 Dec; 9(1):727‑32.
36. Kaidashev, I., Shlykova, O., Izmailova, O., Torubara, O., Yushchenko, Y., Tyshkovska, T., . . . Maryniak, D. (2021). Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon, 7*(8) doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07863
37. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis‑induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2019 Nov;17(11):1989‑94.
38. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun;18(6):1421‑4.
39. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2004 Feb;128(2):195‑204.
40. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID‑19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 May;18(5):1023‑6.
41. COVID-19-associated coagulopathy / M. Franchini, G. Marano, M. Cruciani [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Diagnosis (Berl). – 2020. – Vol. 18. – P. 357 – 363.
42. Анаев Э. Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1 – С. 3 – 13.
43. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID‑19. Acta Pharmaceutica Sinica B 2020 Apr 20; 10(7):1205‑15.

Матеріал надійшов до редакції 08.11.2021.