



**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИДА ГЕМОСТАЗ ЎЗГАРИШЛАРИНИ ДАВОЛАШ
УСУЛЛАРИ**
(адабиётлар шарҳи)

Курбонова З. Ч., Бабаджанова Ш. А.

Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон

✓ **Резюме**

COVID-19, бошқа оғир вирусли респиратор юқумли касалликлардан фарқ қилган ҳолда, протромботик инфекцион касаллик бўлиб, унинг уникал белгиларидан бири тарқалган ўпка микротромбозидир. Ушбу мақолада антикоагулянт терапия таъсир механизмлари, энгил кечувчи COVID-19 да ёки бемор билан контакт бўлган одамларда антикоагулянт терапия хусусиятлари, амбулатор ва стационар шароитда антикоагулянт терапия тактикалари, тромбоз кузатилган беморларни даволаш тактикаси, COVID-19 да постстационар тромбоз профилактикаси каби масалалар ўрганилган.

Калит сўзлар: COVID-19, антикоагулянт терапия, гепарин, фибриноген, тромбоцит.

ЛЕЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
(литературный обзор)

Курбонова З. Ч., Бабаджанова Ш. А.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

✓ **Резюме**

COVID-19, в отличие от других тяжелых ОРВИ, является протромботическим инфекционным заболеванием, одним из уникальных симптомов которого является диссеминированный микротромбоз легких. В статье рассмотрены механизмы действия антикоагулянтной терапии, особенности антикоагулянтной терапии у лиц с легкой формой COVID-19 или контактировавших с больным, тактика антикоагулянтной терапии в амбулаторных и стационарных условиях, тактика лечения больных с тромбозами, постстационарная профилактика тромбозов.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянтная терапия, гепарин, фибриноген, тромбоциты.

TREATMENTS OF HEMOSTASIS CHANGES IN CHORONAVIRUS INFECTION
(literature review)

Kurbonova Z. Ch., Babadjanova Sh. A.

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

✓ **Resume**

COVID-19, unlike other severe SARS, is a prothrombotic infectious disease, one of the unique symptoms of which is disseminated pulmonary microthrombosis. The article discusses the mechanisms of action of anticoagulant therapy, the features of anticoagulant therapy in people with a mild form of COVID-19 or in contact with the patient, the tactics of anticoagulant therapy in outpatient and inpatient settings, the tactics of treating patients with thrombosis, post-hospital prevention of thrombosis.

Key words: COVID-19, anticoagulant therapy, heparin, fibrinogen, platelets.

Долзарблиги

2 019 йил коронавирус ҳозирда ҳам давом этаётган COVID-19 глобал пандемиясига олиб келди. Кўпгина беморларда касаллик белгиларсиз бўлсада, айрим беморларда касаллик оғир кўринишда кечади ва ҳатто ўлимга олиб келади. Бу айниқса сурункали касалликлари бўлган беморларга алоқадор [21, 29].

Коронавирус инфекциясининг дастлабки пайдо бўлган даврида касаллик тўсатдан зўрайиб, оптимал даволаш қилинсада, кўп ўлимга олиб келди. Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, инфекциянинг патогенези нафақат вирусли пневмония, оғир респиратор етишмовчилик ривожланиши билан, балки кучли гиперкоагуляция ҳолат вужудга келиши билан боғлиқ эди. COVID-19 билан касалланган беморларда гиперкоагуляциянинг молекуляр механизмлари ялиғланиш билан чамбарчас боғлиқ эканлиги аниқланди [17].

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, SARS-CoV-2 қон томир эндотелийсидаги ангиотензин-айлантурувчи фермент 2 (ACE2) билан боғланиб, эндотелиал дисфункция, қон томир ўтказувчанлиги ошиши, микроциркуляция бузилиши, томирларда тромбофилия ва тромб ҳосил бўлишига олиб келади [19]. Бу ўзгаришлар эндотелиал дисфункция ҳамда локал ёки тизимли васкулит ривожланишига олиб келиб [11], қон ивиш тизими зарарланишига сабаб бўлади. Бироқ коагуляция бузилишлари яшириш бўлиши ва ўз вақтида аниқланмаслиги мумкин [3, 7, 8]. Беморларда тромбоцитлар фаоллиги, жумладан тромбоцитлар адгезияси 58,0% гача, агрегация хусусиятлари 60,0% гача, ретракцияси 31,2% гача ошиши кузатилиб [12], бу ўзгаришлар беморларнинг оғирлик даражасига боғлиқ [13].

COVID-19 да гиперкоагуляция ривожланиши кўплаб асоратлар ривожланишига сабаб бўлиб, коронавирус инфекциясининг оғир кечишида кузатилади [24]. Гемостаз фаоллашуви ва фибрин қобик ҳосил қилиш ялиғланишни чегаралаш учун адаптив механизмдир. Бироқ цитокин бўрони ва макрофаглар фаоллашиш синдроми гиперялиғланишга олиб келади, натижада гемостаз тизими ишдан чиқади [22, 25]. Макрофаглар фаоллашиш синдроми – ялиғланишга қарши реакциялар кетма-кетлиги бўлиб, сепсисда тромбоз ривожланиши ва юқори леталликка сабабчи бўлади [23, 31].

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, оғир коронавирус инфекцияси асосан ёши катта беморларда кузатилиб, бу беморларда тромбозэмболик асоратлар ривожланиш хавфи юқори бўлади. Тромбозэмболик асоратлар орасида асосан юрак, бош мия қон томирлари, ўпка артериясида кузатилади [2].

Голланд олимларининг тадқиқотларида COVID-19 билан касалланган ва интенсив терапияда даволанаётган 184 беморлардан 49% ида компьютер томографияда йирик томирлар тромбозлари, ўпка сегментар ва субсегментар артерияларидаги тромбозэмболиялар аниқланган. Ўпка артерияси тромбозэмболияси (ЎАТЭ) ўтказилган стандарт тромбозпрофилактикадан қатъий назар вужудга келган. Тромботик асоратлар кузатилган беморларда ўлим кўрсаткичи 5 марта кўп [32].

Италия олимларининг тадқиқотларида келтирилишича, 388 оғир даражадаги беморларда тромбозэмболиялар – 21% да (27,6% интенсив терапияда, 6,6% умумий терапия бўлимларида) учраб, уларнинг ярми стационарга тушгач дастлабки 24 соат ичида ривожланган [34].

COVID-19 билан интенсив терапияда даволанаётган беморларнинг 20,6% ида ЎАТЭ белгилари даволашнинг дастлабки 6 кунда кузатилган. Шу сабабли COVID-19, бошқа оғир вирусли респиратор юқумли касалликлардан фарқ қилган ҳолда, протромботик инфекцион касалликдир. COVID-19 уникал белгиларидан бири тарқалган ўпка микротромбозидир. Тадқиқотлардан бирида COVID-19 натижасида вафот этган 7 бемор ўпка тўқимаси аутопсияси ва H1N1 гриппида ривожланган ўткир респиратор дистресс-синдромдан (ЎРДС) вафот этган 7 бемор ўпка тўқимаси аутопсияси солиштирилган. Тадқиқот натижаси шуни кўрсатдики, COVID-19 да альвеоляр капиллярларда микротромблар гриппга нисбатан 9 баровар кўп учраган ($p < 0,001$) [18].

Тромботик асоратлар ривожланиш хавфи бўлган беморларни аниқлаш мақсадида А.И. Воробьев [6] ва А.П. Момот [14] гиперкоагуляция синдромга таъриф беришди. Бу коагулопатияда гиперкоагуляция клиник ва лаборатор белгилари кузатилиб, қон ивиш омиллари фаоллашади ҳамда тромб ҳосил бўлишига тайёр ҳолат бўлади, бироқ ўткир тромбоз кузатилмайди. Гиперкоагуляция синдром белгилари - эритроцитоз, гипертромбоцитоз, томир эндотелийси жароҳатланиши — травматик, ялиғланиш, атеросклеротик, антифосфолипид синдром, ўсмалар ва б. Бу ҳолат эса айниқса жарроҳлик амалиёти, травма, ялиғланиш

реакцияси каби ҳолатларда тромбозлар билан асоратланади. Тромботик шайлик ҳолати аниқланганда бирламчи ва иккиламчи тромбoproфилактика ўтказилади [14].

COVID-19 да гиперкоагуляция белгиларидан бири фибриноген ўзгаришидир [28]. Буланов А.Ю. ва ҳаммуаллифларининг маълумотларига кўра, беморлар госпитализацияга келганда фибриноген миқдори $5,8 \pm 1,7$ г/л бўлди. 38 та беморларда (10,9%) нормал миқдор (2,0-4,0 г/л) аниқланди, 244 та (69,7%) беморларда фибриноген 5,0 г/л дан ошган эди, гипофибриногенемия (2,0 г/л дан кам) 2 (0,6%) та беморда кузатилди. Фибриногеннинг максимал миқдори $6,2 \pm 1,7$ г/л бўлди. Даволашнинг 5-8 -кунларида $3,2 \pm 1,2$ г/л гача камайди. 49 беморда (14%) фибриноген миқдори 2,0 г/л дан камайди. 5 беморда (1,4%), юмшоқ тўқималар спонтан гематомаси ривожланди [4].

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гиперфибриногенемия нормага нисбатан 2 мартадан кўп ошиши ёмон асоратлар предиктори бўлиб хизмат қилади. Барча гиперфибриногенемия кузатилган кичик молекуляр гепарин олишти. Даво натижасида фибриноген миқдори ва тромбогенлик хавфи камайди [5].

Фибриноген концентрацияси стационарга тушганда максимал ($8,96 \pm 1,1$ г/л) бўлиб, 10-кунга келиб $3,33 \pm 0,5$ г/л гача камайган. Гиперфибриногенемия ўткир ялиғланиш реакцияси ёки COVID-19 даги гиперкоагуляция натижасида бўлиши мумкин. Афсуски 10-кунгача 40 та бемордан 33 таси тирик қолган ва ўлган 7 та беморда фибриноген миқдорини ўлчаш имконияти бўлмаган, натижада бу беморларда ДТИИ-синдроми фибринолитик шакллари ривожланиши натижасида ўлим ривожланиши эҳтимоллигини текшириб бўлмади [25].

ПВ, D-димер, тромбоцит ва фибриноген миқдорини текшириш касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ; госпитализация бўлган беморларда касаллик энгил кечганда анализ 4 – 5 кунда 1 марта, ўрта оғир даражада — 2 кунда 1 марта, оғир кечганда ҳар куни текширилади [8].

ДВС синдромда гипофибриногенемия кузатилса, COVID-19 да гиперфибриногенемия бўлади. Кичик молекуляр гепарин (кунига 40–60 мг эноксапарин) ёки нофракцион гепарин (10.000–15.000 Б/сут.) олгандан сўнг фибриноген миқдори 6 бараваргача камайиши кузатилди [27].

COVID-19 да гепарин тавсия этиш жуда муҳимдир. Гепарин антикоагулянт бўлиб, ўпкада тромб ҳосил бўлиши ва ялиғланишни камайтиради, ЎРДС белгиларини сусайтиради, натижада оксигенация тикланади; коронар артериялар ва юрак бўшлиқларида тромблар ҳосил бўлиши камаяди, ишемик гипоксия, шу жумладан микромирлар ишемияси, полиорган дисфункцияси камаяди. Шу билан бирга гепарин анион бўлиб, протеинларга бирикади ва вирус бирикшини сусайтиради. Гепариннинг бошқа таъсирлари: антиатеросклеротик, аналгетик, ялиғланишга қарши, антиаллергик, иммуносупрессив, гипополидемик, диуретик, калий сақловчи [15].

Исботланган клиник тадқиқотларда сепсис-индуцирланган коагулопатия босқичида антикоагулянтлар қўллаш касаллик кечилишига яхши таъсир қилади, бироқ ўткир ДТИИ-синдроми ривожланганда антикоагулянтлардан воз кечиш керак. Антикоагулянтлар веноз тромбоземболии (ВТЭ) олдини олиш мақсадида қўлланилади. Нефракцион (НФГ) ва кичик молекуляр гепарин (НМГ) билан бирга тромбомодулин ва антитромбин ҳам қўлланилади [30].

Энгил кечувчи COVID-19 да ёки контакт бўлган беморларда антиагрегант ва гепариноидлар тавсия этиш мумкин. Дипиридамол (75 мг кунига 3 маҳал) антиагрегант ва вазодилатор бўлиб, фосфодиэстеразани ингибирлайди, аденозинни тескари боғланишини блоклайди (тромбоцитлар А2-рецепторлари орқали аденилатциклазани фаоллаштира олмайди), тромбоксан А2 синтезини ингибирлайди, вирус репликациясини камайтиради, тромбоцит реактивлиги ва эндотелияга адгезиясини сусайтиради [3].

Сулодексид (гепариноид (80%) ва дерматансульфат (20%) 250 ЛЕ 1 капсула овқатдан 1 соат олдин кунига 2 марта) фаол Х омилни сусайтиради, Pgl2 простациклин синтези ва секрециясини кучайтиради, ФНГ концентрациясини камайтиради, плазминогена концентрациясини оширади, кон томир девори бутунлигини тиклайди. Сулодексид антиагрегант, антитромботик, ангиопротектор, гипополидемик, фибринолитик таъсирларга эга [7, 16].

Агар энгил даражадаги COVID-19 билан касалланган бемор бошқа сабаб туфайли антикоагулянтлар қабул қилиб юрган бўлса (бўлмачалар фибрилляцияси, анамнезида венозные ТЭО, юрак клапанлари механик протезлари ва б.), дозасини ўзгартирмасдан давом эттирилади. Бироқ беморнинг аҳволи оғирлашса кичик молекуляр гепаринга ўтиш макул. COVID-19 ассоцирланган коагулопатияда амбулатор шароитда аликсабан 2,5 мг суткасига 2 маҳал, ривароксидан 10 мг кунига 1 маҳал тавсия этиш макул. Стационар даволанадиган беморга кичик молекуляр гепарин - эноксапарин 40 мг кунига 1 маҳал ёки нофракционгепарин 5000 Б. кунига 2–3 маҳал тавсия этиш лозим [8].

Тромбоз кузатилган беморларда эноксапарин 1,5 мг/кг кунига 1 маҳал 10 кун; ривароксидан 15 мг кунига 2 маҳал 3 ҳафта, кейинчалик кунига 20 мг 1 маҳал, 6 ой давомида 10 мг кунига 1 маҳал;

апиксабан кунига 10 мг 2 маҳал 7 кун, кейинчалик 5 мг кунига 2 маҳал 3 ой. Тромбоз билан асоратланган беморларда антикоагулянт терапия 3 ойдан ортиқ давом этиши мақсадга мувофиқ [8].

COVID-19 да постстационар тромбоз профилактикаси кекса беморларда, интенсив терапияда даволанган беморларда, ёмон сифатли ўсмаларда, анамнезида тромбоз бўлганда, гиподинамияда, D-димер концентрацияси нормадан 2 баробар ва ундан кўп ошганда тавсия этилади. COVID-19-коагулопатиясини даволашда терапевтик дозадаги гепаринга антиагрегантлар қўшиши артериал тромбоз частотасини камайтиради, бироқ бунда қон кетиш эҳтимоллиги пайдо бўлади [1].

Гепаринга қарши кўрсатма — қон кетиши, тромбоцит миқдори 25×10^9 /л дан кам, кучли буйрак етишмовчилиги (КМГ учун). ПВ ва АКТВ узайиши гепаринга қарши кўрсатма бўла олмайди [9].

Гемостаз бузилишларини коррекция қилиш учун трансфузион (қон компонентлари - янги музлатилган плазма, тромбоконтрат, криопреципитат) ва дори воситалари (ивиш омиллари концентратлари, фибринолиз ингибиторлари, рекомбинант фаол VII ивиш омилли, АТ концентрати) умумий қондаларга кўра ишлатилади [10, 16, 33].

Веноз ва артериал тромбларни лизис қилувчи универсал препарат ЯМП бўлиб, таркибида фибринолиз компонентлари мавжуд [6]. Хитой, АҚШ ва б. давлатларда плазма қуйиш COVID-19 ни даволаш клиник тавсияномаларига киритилган [12].

Хулоса

Адабиётларни ўрганиш шуни кўрсатдики, коронавирус инфекциясида гемостаз тизимида гиперкоагуляция кузатилиб, тромботик асоратларга олиб келади, бу эса антикоагулянт терапия ўтказишга эҳтиёж туғдиради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Анаев Э. Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская. //Практическая пульмонология. – 2020. – № 1 – С. 3 – 13.
2. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Муминов О.А. Частота тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией //Назарий ва клиник тиббиёт. - 2021, - №5 – Б. 146-149.
3. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макария А.Д. и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Вестник РАМН, часть 2. – 2020. - №75(3). - С.214–225. DOI: 10.15690/vramn1336.
4. Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Буланова Е.Л. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. -2020. - №4. – С.42–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47.
5. Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. - №2. – С.11–18. DOI: 10.2555/THR.2020.2.0913.
6. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А. и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия //Гематология и трансфузиология. – 2016. - №61(3). – С.116-122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122
7. Воробьева П.А., Елькомова В.А. и др. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020; 5-6. - С.99-111. doi.org/10.26347/1607-2502202005-06099-111.
8. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версии 11. – Москва, 2021. – Текст: непосредственный
9. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645 – 657.
10. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиологореанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» //Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. - S1. –120 с. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120.
11. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров ИГ. COVID-19 и поражение печени //Архив внутренней медицины. – 2020. №10(3). –С.188–197. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
12. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Миразимов Д.Б., Муминов О.А. Характеристика функции тромбоцитов при COVID-19 // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2021. - №1. – Б.34-36.

13. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А. лабораторный мониторинг патологии коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 //Назарий ва клиник тиббиёт. – 2021. - №5. – Б. 149-151.
14. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. ISBN 978- 5-7904-1176-2
15. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С. и др. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение //Лекарственный вестник. – 2021. - № 2 (82). Том 15. - С.21-27.
16. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции //ЮжноРоссийский журнал терапевтической практики. – 2021. - №2(2). – С.6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15
17. Явелов И.С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии / И. С. Явелов, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020 – Т. 19, № 3. – С. 310 – 318
18. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 //N Engl J Med. 2020.Vol.383(2). P.120–8. doi.org/10.1016/10.1056/NEJMoa2015432.
19. Arachchilage D.R., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia //J. Thromb. Haemost. – 2020. - Vol. 18(5). P. 1233-1234. doi: 10.1111/jth.14820. doi: 10.1111/jth.14768
20. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://cdc.gov>
21. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study //Lancet. – 2020. - Vol.395(10224). – P. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
22. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis //SeminImmunopathol. – 2017. - Vol.39(5). – P. 517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>.
23. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome //Front Immunol. – 2019. - Vol.10. – P.119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.]
24. Deng Y., Zou J.H., Sun S.S., Liu B.J., Wang L., Shi J.Y., Xiong X.A. and Zhang S.F. Tag-based Analysis at the BESIII Experiment //Journal of Physics: Conference Series 1525. – 2020. 012083 doi:10.1088/1742-6596/1525/1/012083
25. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M. et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes //Blood Rev. – 2021. - Vol.45:100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
26. Fish R.J., Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation //ThrombHaemost. – 2012. – Vol.108(3). – P. 419–426. <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0273>
27. Franchini M., Marano G., Cruciani M. COVID-19-associated coagulopathy // Diagnosis (Berl). – 2020. – Vol. 18. – P. 357 – 363.
28. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease //Alimentary pharmacology and Therapeutics. – 2020. - Vol.52. – P.267–275. DOI: 10.1111/apt.15813
29. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol.382(18). – P.1708–1720.
30. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation //J.Thromb.Haemost. – 2019. - Vol.17. – P.1989–1994
31. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis //Front Immunol. – 2019. - Vol.10. – P.55. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>.
32. Klok F., Kruip M., van der Meer N. 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. - Vol.191. – P.148–50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
33. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19 //CMAJ. – 2020. - Vol.192(21). – P.583. DOI: 10.1503/ cmaj.200685
34. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy //Thromb Res. -2020. - Vol.191. – P. 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.

Поступила 09.02.2022