

**Анализ связи нарушений гемостаза со степенью выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19: проспективное наблюдательное исследование**

М.И. Неймарк<sup>1,\*</sup>, А.П. Момот<sup>1,2</sup>, М.Г. Николаева<sup>1,2,4</sup>, А.Н. Мамаев<sup>2</sup>, С.Н. Проскурин<sup>3</sup>, П.В. Логвинов<sup>4</sup>, А.Н. Каркавина<sup>3</sup>, Д.П. Эпп<sup>1,5</sup>, В.В. Романов<sup>6</sup>

- 1 ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
- 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Барнаул, Россия
- 3 КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла», Барнаул, Россия
- 4 КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края», Барнаул, Россия
- 5 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия
- 6 ООО «СКР-ТЕСТ», Искитим, Россия

**Реферат**

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Несмотря на прогресс в понимании патофизиологии коагулопатии при COVID-19, сведений о связи и об этапности патологических сдвигов в различных звеньях системы гемостаза при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) недостаточно. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Определить взаимосвязь тяжести дыхательной недостаточности с патологическими сдвигами в системе гемостаза у больных COVID-19. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В проспективное наблюдательное исследование включено 204 больных с верифицированным диагнозом COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания. В зависимости от исхода заболевания выделено две группы: группа с летальным исходом ( $n = 106$ ) и группа выживших больных ( $n = 98$ ). Для динамической оценки клинической картины заболевания и исследования показателей системы гемостаза определены временные точки: точка I — 1-е сутки, поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); точка II — 3–5-е сутки; точка III — 7–10-е сутки с момента поступления в ОРИТ. Для оценки тяжести респираторного дистресс-синдрома рассчитывался респираторный индекс. Статистическую обработку данных проводили

**Bleeding disorders associated with severity of respiratory failure in COVID-19 patients: a prospective observational study**

M.I. Neymark<sup>1,\*</sup>, A.P. Momot<sup>1,2</sup>, M.G. Nikolaeva<sup>1,2,4</sup>, A.N. Mamaev<sup>2</sup>, S.N. Proskurin<sup>3</sup>, P.V. Logvinov<sup>4</sup>, A.N. Karkavina<sup>3</sup>, D.P. Epp<sup>1,5</sup>, V.V. Romanov<sup>6</sup>

- 1 Altai State Medical University, Barnaul, Russia
- 2 National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia
- 3 City Hospital No. 4 named after N.P. Gull, Barnaul, Russia
- 4 The diagnostic center of the Altai Krai, Barnaul, Russia
- 5 Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia
- 6 ООО "SKR-TEST", Iskitim, Russia

**Abstract**

**INTRODUCTION:** Despite the progress in understanding the pathophysiology of coagulopathy in COVID-19, data about the association and phasing of pathological changes in various parts of the hemostatic system with the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) are insufficient. **OBJECTIVE:** To determine association between the severity of respiratory failure and pathological changes in the hemostatic system in COVID-19 patients. **MATERIALS AND METHODS:** A prospective observational study included 204 patients with a confirmed diagnosis of severe and extremely severe COVID-19. Two groups were identified according to disease outcome: fatal ( $n = 106$ ) and survived ( $n = 98$ ) groups. To assess dynamics of the clinical picture of the disease and to study the hemostatic profile, time points were determined: I point — the first day — admission to intensive care unit; II point — 3–5 days, III point — 7–10 days after ICU admission. The respiratory index was calculated to assess the severity of respiratory distress syndrome. Statistical data processing was carried out using the statistical software package MedCalc Version 20.110 (MedCalc Software Ltd, Belgium). **RESULTS:** A 2.15-fold decrease in the respiratory index was determined for fatal outcome in patients

с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 20.110 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** При летальном исходе заболевания COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения у пациентов определено снижение показателя респираторного индекса в 2,15 раза. Наиболее важные параметры системы гемостаза, влияющие на степень тяжести дыхательной недостаточности: рост концентрации фактора Виллебранда (WF) на точке I исследования (21% вклада и обратная корреляция), увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) на 3–5-е сутки (35% вклада и прямая корреляция) и активация коагуляционного звена гемостаза на 7–10-е сутки (78% вклада и прямая корреляция). **Выводы:** Степень тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения поэтапно связана с эндотелиопатией (1-е сутки), угнетением пристеночного фибринолиза (3–5-е сутки) и активацией коагуляционного звена гемостаза к 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, гемостаз, фибринолиз, реанимация, дыхательная недостаточность, респираторный индекс

\* *Для корреспонденции:* Неймарк Михаил Израилевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; e-mail: mineimark@mail.ru

☑ *Для цитирования:* Неймарк М.И., Момот А.П., Николаева М.Г., Мамаев А.Н., Проскурин С.Н., Логвинов П.В., Каркавина А.Н., Эпп Д.П., Романов В.В. Анализ связи нарушений гемостаза со степенью выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;2:77–90. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-77-90>

📧 *Поступила:* 12.09.2022

📧 *Принята к печати:* 28.02.2023

📧 *Дата онлайн-публикации:* 28.04.2023

with severe and extremely severe COVID-19. The most important hemostatic parameters affecting the severity of respiratory failure are increased Willebrand factor concentration at I point of the study (21% contribution and inverse correlation), increased plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) level on 3–5 days (35% contribution and direct correlation), and activation of the coagulative component of hemostasis on 7–10 days (78% contribution and direct correlation). **CONCLUSIONS:** The severity of respiratory failure in patients with a confirmed diagnosis of severe and extremely severe COVID-19 is gradually associated with endotheliopathy (1 day), inhibition of parietal fibrinolysis (3–5 days) and activation of the coagulative component of hemostasis by 7–10 days of ICU stay.

**KEYWORDS:** COVID-19, hemostatics, fibrinolysis, resuscitation, respiratory insufficiency, respiratory distress syndrome

\* *For correspondence:* Mikhail I. Neymark — Dr. Med. Sci., professor, Head of Anesthesiology, Intensive Care and Clinical Pharmacology Department with a course of FVE in Altai State Medical University, Barnaul, Russia; e-mail: mineimark@mail.ru

☑ *For citation:* Neymark M.I., Momot A.P., Nikolaeva M.G., Mamaev A.N., Proskurin S.N., Logvinov P.V., Karkavina A.N., Epp D.P., Romanov V.V. Bleeding disorders associated with severity of respiratory failure in COVID-19 patients: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2023;2:77–90. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-2-77-90>

📧 *Received:* 12.09.2022

📧 *Accepted:* 28.02.2023

📧 *Published online:* 28.04.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-2-77-90

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — заболевание, вызванное SARS-CoV-2, протекает в различ-

ных клинических проявлениях, варьирующих от легкого поражения верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии с выраженной дыхательной недостаточностью, требующей проведения инвазивной респираторной

поддержки [1–3]. Как известно, тяжелое течение заболевания обусловлено гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) и системной гипервоспалительной реакцией, которая в значительной степени предопределяет течение, прогноз и исход заболевания [4, 5]. Отмечено, что аутопсийные исследования демонстрируют обширный воспалительный капиллярный тромбоз легочных сосудов, отличный от эмболических тромбов в легочных артериях, который, по-видимому, способствует гипоксемии и прогрессированию дыхательной недостаточности [6].

Накоплены данные о том, что острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при COVID-19 отличается от обычного ОРДС тем, что начальная гипоксемия связана с ранней потерей сурфактанта, нарушением регуляции образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, повреждением альвеолярных клеток и локальным отложением фибрина [7–9]. В дополнение к фиксированным изменениям в легочных сосудах для тяжелого течения COVID-19 характерна системная гиперкоагуляция, реализующаяся артериальными и венозными тромботическими событиями, при этом их вклад в смертность от COVID-19 неизвестен [10]. Также имеется недостаточно данных о взаимосвязи патологических сдвигов в системе гемостаза с развитием ОРДС, а работы в этом направлении немногочисленны [8, 11].

Понимание патофизиологии коагулопатии и этапности сдвигов в системе гемостаза при развитии ОРДС при COVID-19 позволит определить потенциальные мишени для терапевтического вмешательства, воздействие на которые может снизить риск как внутрилегочного, так и системного тромбообразования.

**Цель исследования** — определить взаимосвязь тяжести дыхательной недостаточности с патологическими сдвигами в системе гемостаза у больных COVID-19.

## Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное двучетное исследование на базах «ФГБУ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования МЗ РФ», г. Барнаул, и «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла», г. Барнаул. Период проведения исследования — ноябрь 2020 г. — январь 2022 г.

Критерии включения: больные с подтвержденным диагнозом COVID-19 (положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с использованием иммунохроматографического анализа); тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания; необходимость в респираторной поддержке в условиях реанимационного отделения (ОРИТ); поражение легких, подтвержденное проведением компьютерной томографии (КТ); возраст более 18 лет.

Критерии исключения: отказ пациента и/или его родственников от участия в исследовании; возраст менее 18 лет; септическое состояние при поступлении в ОРИТ [12], для женщин — беременность и лактация.

Тяжесть течения заболевания, а также алгоритм диагностики и лечения определяли согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции пятнадцатого пересмотра (от 22.02.2022) [13].

В исследование включено 225 больных на этапе поступления в реанимационное отделение специализированного стационара. В процессе наблюдения 21 пациент был исключен из анализа из-за недостаточности лабораторных и клинических данных, отраженных в истории болезни, что не позволило изучить клиническое течение и исход заболевания. В группе оставшихся 204 больных при поступлении в ОРИТ у 168 констатировано тяжелое течение заболевания, у 36 — крайне тяжелое. В зависимости от исхода заболевания пациенты разделены на две группы: группа с летальным исходом ( $n = 106$ ) и группа выживших больных ( $n = 98$ ). В группе выживших в условиях ОРИТ на фоне применения высокопоточной оксигенации и неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) достигнуто купирование острой дыхательной недостаточности, что позволило перевести пациентов в терапевтическое отделение. В группе умерших неинвазивная искусственная вентиляция легких при поступлении требовалась 94 пациентам, в ходе прогрессирования заболевания они были переведены на инвазивную ИВЛ, 12 пациентам изначально проводили респираторную поддержку в виде инвазивной ИВЛ.

Средний возраст больных составил 65 лет (минимальный возраст — 22 года, максимальный — 97 лет). Соотношение мужчин и женщин — 91 : 113. Время от момента поступления в стационар до перевода в ОРИТ составляло от 0 до 41 сут. Медиана (Me) продолжительности нахождения в реанимации до перевода в терапевтическое отделение или смерти составила 7,0 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] для Me — 6,0–7,0 при интерквартильном размахе [Q1–Q3] 4–10 сут).

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдался ОРДС, проявлявшийся тахипноэ, снижением  $SpO_2$  менее 90 %, цианозом носогубного треугольника, индексом  $PaO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст., результатами КТ и рентгенографии органов грудной клетки. У 128 пациентов выявлено поражение легких от 50 до 75 %, что соответствует КТ-3. У 76 больных поражение легких составило от 75 до 100 %, что соответствует КТ-4. С целью анализа степени тяжести дыхательной недостаточности использовались формулы и критерии, представленные в Берлинских соглашениях по ОРДС от 2012 г. (табл. 1).

Основными временными точками для динамической оценки клинической картины заболевания и исследования показателей системы гемостаза определены: точка I — 1-е сутки, поступление в реанимационное отделение, точка II — 3–5-е сутки, точка III — 7–10-е сутки лечения.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторные характеристики степени тяжести острого респираторного дистресс-синдрома [13]

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of the severity of acute respiratory distress syndrome [13]

Степень тяжести ОРДС	Индекс оксигенации*
Легкий	200 мм рт. ст. < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 мм рт. ст. * с ПДКВ или ППД ≥ 5 см вод. ст. (H <sub>2</sub> O)
Умеренный	100 мм рт. ст. < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 мм рт. ст. с ПДКВ ≥ 5 см вод ст (H <sub>2</sub> O)
Тяжелый	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 мм рт. ст. с ПДКВ ≥ 5 см вод. ст. (H <sub>2</sub> O)

Дополнительно к регламентированным методическими рекомендациями показателям периферической крови в рамках проводимого исследования выполнены и проанализированы 58 различных параметров периферической крови, включая показатели, отражающие функционирование различных звеньев системы гемостаза, значения, касающиеся иммунной системы и системы комплемента. В представленной работе приведен анализ лишь наиболее значимых параметров гемостатических реакций.

### Технология лабораторного обследования

Образцы венозной крови были взяты из локтевой вены в пробирки VACUETTE с буферным раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1 (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%, Greiner-Bio-One, Австрия). Кровь центрифугировали при 1400 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Перед проведением иммуноферментных анализов плазму хранили при температуре -40 °C в низкотемпературном холодильнике MDF-192 Ultra-low temperature freezer (Sanyo, Япония) от 1 сут до 2 мес.

Количество тромбоцитов в крови оценивалось с помощью гематологического анализатора-автомата DREW-3 (Drew Scientific, США). Концентрация WF (набор реагентов «vWF Ag», Siemens Healthcare Diagnostics, Германия), активность фактора II — протромбина (с использованием дефицитной по фактору II плазмы и тромбопластинового реагента Thromborel, Siemens Healthcare Diagnostics, Германия), активность фактора XIII (набор реагентов «Berichrom Factor XIII»), содержание D-димера (набор реагентов «D-dimer Red-700», Helena Bioscience, Великобритания) и активность α2-антиплазмина (набор реагентов «Berichrom α2-Antiplasmin», Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) оценивали на автоматических коагулометрах Sysmex CA-1500 и Siemens BCS XP (Sysmex Corporation, Япония).

Активность металлопротеиназы ADAMTS-13 (тест-система «TECHNOZYM ADAMTS-13 Activity ELISA»), антигены тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) (тест-системы «t-PA Combi Actibind ELISA» и «TECHNOZYM® PAI-1 Actibind® ELISA» соответственно, Technoclone GmbH» США) оценивались

на автоматическом фотометре «Реал-Р» («Вектор-Бест-Балтика», Россия).

Для выполнения теста генерации тромбина (ТГТ) использовался планшетный флуориметр Fluorogskan Ascent (ThermoFisher SCIENTIFIC, Финляндия), оснащенный диспенсером, с программным обеспечением Thrombinoscope 3.0.0.26. Коагуляция исследуемой плазмы крови осуществлялась в присутствии 5,0 пмоль тканевого фактора и 4 мкмоль фосфолипидов (PPP-Reagent 5 pM, Thrombin Calibrator, FluCa-Kit, производства CAT Thrombinoscope BV, Нидерланды). Генерация тромбина регистрировалась посредством измерения сигнала флуорогенного субстрата (Z-Gly-Gly-Arg-AMC). Учитывались следующие показатели: пиковая концентрация тромбина (ПКТ) (Peak thrombin), нмоль/л — максимальная концентрация тромбина в единицу времени, и эндогенный тромбиновый потенциал (endogenous thrombin potential — ЕТР), нмоль/мин — показатель, оценивающий площадь кривой генерации тромбина, учитывающей особенности инактивации этого фермента. Исследования каждой пробы проводились в двух параллельных постановках, автоматически учитывался средний результат.

Тактика проведения интенсивной терапии, реанимационных мероприятий, манипуляций и транспортировки пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 осуществлялась согласно Методическим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [14].

Также необходимо отметить, что перед забором для исследования периферической крови в первую точку пациенты не получали антикоагулянтную терапию. В дальнейшем антикоагулянтная терапия представлена: нефракционированным гепарином в 57,4% (n = 117) наблюдений и низкомолекулярным гепарином (НМГ: эноксипарин натрия и надропарин кальция в равных отношениях) в 42,6% (n = 87) случаев. Антикоагулянты назначались в терапевтической дозе с учетом массы тела. Во второй и третьей точках исследования забор крови осуществляли в утреннее время, не менее чем через 6 ч от последнего приема антикоагулянтов. Выбранный временной диапазон обусловлен фармакокинетикой препаратов: длительность действия нефракционированного гепарина составляет 4–6 ч [15], период полувыведения НМГ — 5–6 ч [16].

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 20.110 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Проверку вариационных рядов на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Принимая во внимание, что результаты анализируемых параметров гемостатических тестов и показателей респираторного индекса не соответствовали нормальному распределению, для статистического анализа использовали непараметрические методы. Данные лабораторных и инструментальных показателей представлены в виде медианы (Me), 95% ДИ и Q1–Q3. Определение степени корреляции между отдельными показателями системы гемостаза и данными индекса оксигенации проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения взаимосвязи между дыхательной недостаточностью и общими нарушениями в системе гемостаза использовался множественный регрессионный анализ с критерием Колмогорова—Смирнова.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, протокол № 9 от 23.10.2020.

## Результаты исследования

Результаты динамического исследования показателей различных звеньев системы гемостаза представлены на рис. 1–4.

При изучении коагуляционного гемостаза установлено (см. рис. 1, 2), что при сравнении показателя концентрации фибриногена во всех точках (I, II, III) исследования в группах сравнения статистические различия отсутствовали:  $p = 0,6004$ ,  $p = 0,4707$  и  $p = 0,6127$  соответственно. При этом активность предшественника тромбина — фактора II (протромбина) в группе умерших оказалась статистически значимо ниже по сравнению с этим же показателем в группе выживших пациентов. К 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ для обеих групп характерно снижение активности протромбина в плазме крови, однако значимо более низкие его показатели были характерны для группы умерших пациентов (89% vs 126%,  $p = 0,0095$ ).

При анализе активности фактора, стабилизирующего фибрин (F XIII), медианы этого показателя в точках исследования I и II оказались сопоставимы ( $p = 0,5240$  и  $p = 0,4630$  соответственно). Однако на 7–10-е сутки его активность в группе умерших пациентов была значимо выше ( $p = 0,0043$ ), чем в группе выживших.

Анализ динамики образования тромбина по показателям теста генерации тромбина свидетельствует о том, что в группе выживших пациентов генерация тромби-

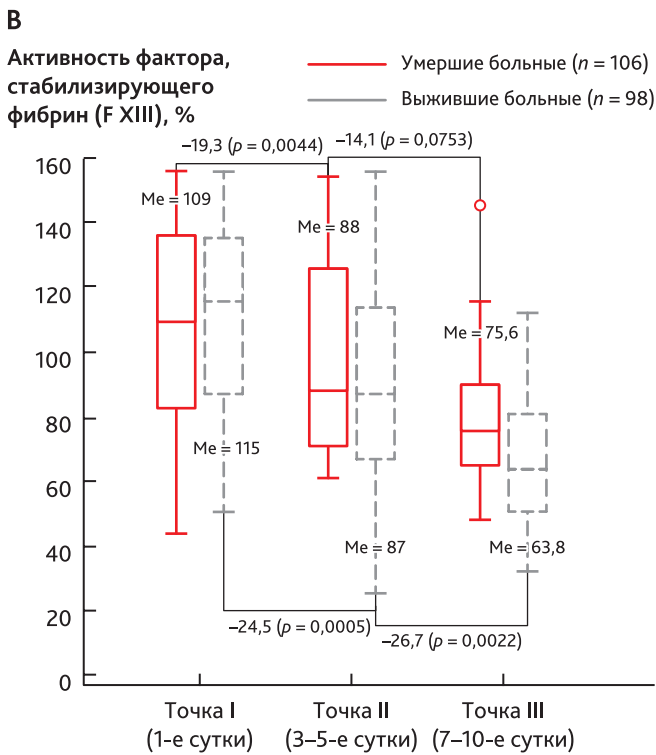
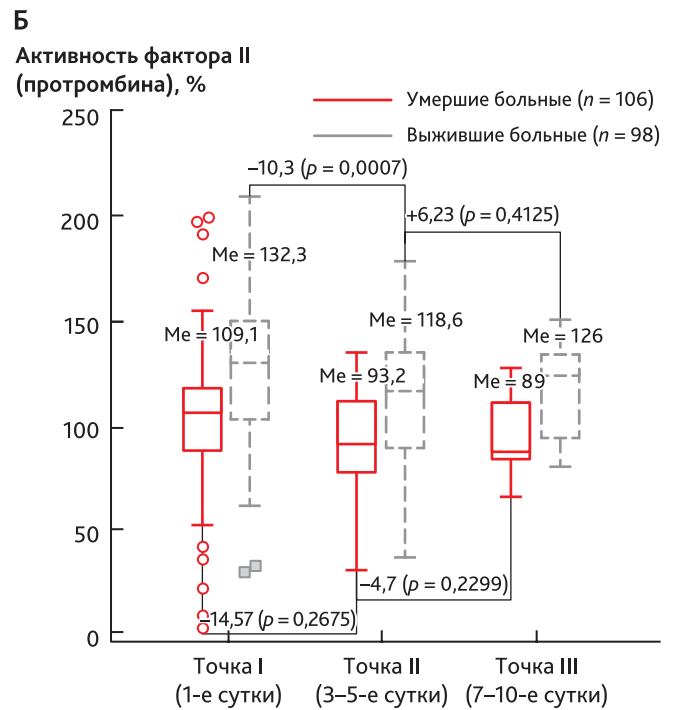
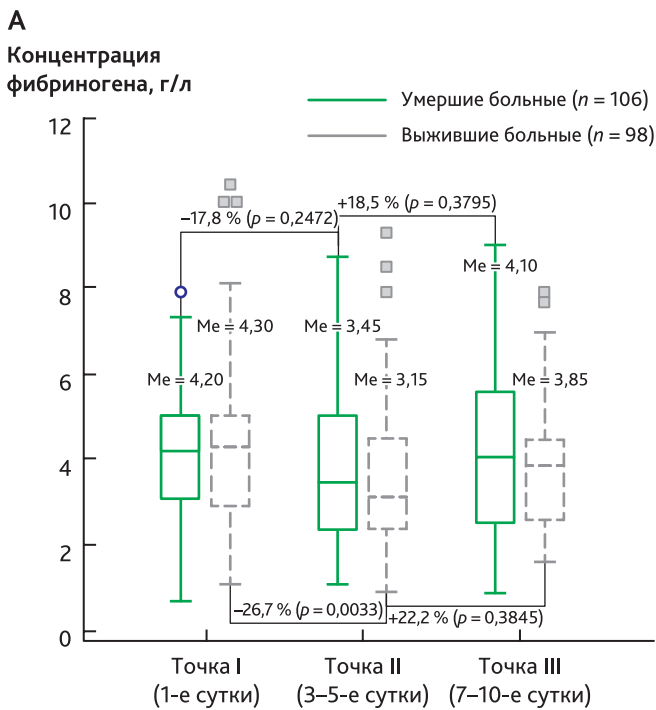
на (по показателю Peak thrombin) в целом выше, чем в группе погибших больных, но без статистически значимой разницы.

Уже в первые сутки пребывания в ОРИТ определялась значимо большая концентрация WF ( $p < 0,0001$ ) и достоверно меньшая активность металлопротеиназы ADAMTS-13 ( $p = 0,0037$ ) в группе пациентов с летальным исходом (см. рис. 3). Для обеих групп сравнения характерно нарастание уровня WF при достоверном различии значений рассматриваемого показателя в точках исследования: II ( $p = 0,0001$ ), III ( $p = 0,0242$ ). При этом концентрация металлопротеиназы ADAMTS-13 в группе выживших пациентов к 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ оставалась стабильной ( $p = 0,0530$ ), а в группе умерших пациентов незначительно снизилась — на 19% ( $p = 0,2788$ ).

Анализ количества тромбоцитов показал, что их число не имело статистически значимых отличий в группах сравнения (выживших и умерших пациентов) в первые сутки исследования — при поступлении в ОРИТ ( $p = 0,3254$ ). К 3–5-м суткам наблюдения количество тромбоцитов снижается в обеих группах, не достигая статистической значимости ( $p = 0,3304$ ). На 7–10-е сутки в группе умерших пациентов количество тромбоцитов относительно точки I исследования снизилось на 53,2% ( $p = 0,0001$ ) при достоверной разнице с аналогичным показателем в группе выживших ( $p = 0,0251$ ).

Изучение динамики показателей, отражающих функцию системы фибринолиза (см. рис. 4), позволило установить, что в группах сравнения отмечались разнонаправленные реакции, учитывая ее сложность регуляции. Согласно полученным результатам в точке I исследования в группе умерших пациентов определены значимо более высокие показатели концентрации t-PA (в 1,6 раза по медиане) и значимо более низкая активность  $\alpha 2$ -антиплазмина, что может свидетельствовать об активации фибринолиза в системной циркуляции. Однако позднее, к 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ концентрация t-PA у пациентов с летальным исходом значимо снижалась (на 16%;  $p = 0,0482$ ) при росте концентрации его ингибитора (PAI-1) на 29% ( $p = 0,0610$ ). В противоположность представленному для группы выживших пациентов было характерно значимое увеличение концентрации t-PA ( $p = 0,0028$ ) при идентичных значениях PAI-1 в первые и 7–10-е сутки пребывания в ОРИТ ( $p = 0,1064$ ). При этом необходимо отметить, что активность  $\alpha 2$ -антиплазмина, основного ингибитора плазмина, была сопоставима по точкам исследования в группах сравнения.

Концентрация D-димера, одного из вероятных продуктов деградации фибрина, в группе умерших в точке I исследования определена значимо большей ( $p = 0,0011$ ), при этом значения данного показателя в точках исследования II и III были сопоставимы между собой ( $p = 0,3030$  и  $p = 0,4179$  соответственно). Наряду с этим выявлено динамическое увеличение концентрации D-димера к 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ



**Рис. 1.** Динамика показателей концентрации фибриногена (А), активности фактора II (протромбина) (Б) и активности фактора XIII (стабилизирующего фибрин) (В) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке в отделении ОРИТ, с учетом исхода заболевания

**Fig. 1.** Dynamics of the concentration of factor I (fibrinogen) (A), activity of factor II (prothrombin) (B) and factor XIII (stabilizing fibrin) (B) in ICU patients with severe and extremely severe COVID-19 who require respiratory support considering the disease outcome

на 26,6% в группе умерших ( $p = 0,4822$ ) и на 83,9% в группе выживших пациентов ( $p = 0,2412$ ).

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 связано с дисфункцией во всех звеньях системы гемостаза, характеризующейся активацией клеток эндотелия, гиперкоагуляционным сдвигом и угнетением фибринолиза.

При оценке показателя респираторного индекса определено, что у пациентов с летальным исходом происходит его существенное снижение по сравнению с группой выживших. Так, к 7–10-м суткам у выживших пациентов индекс оксигенации был статистически значимо выше в 2,15 раза ( $p = 0,0001$ ), чем в группе с летальным исходом (рис. 5).

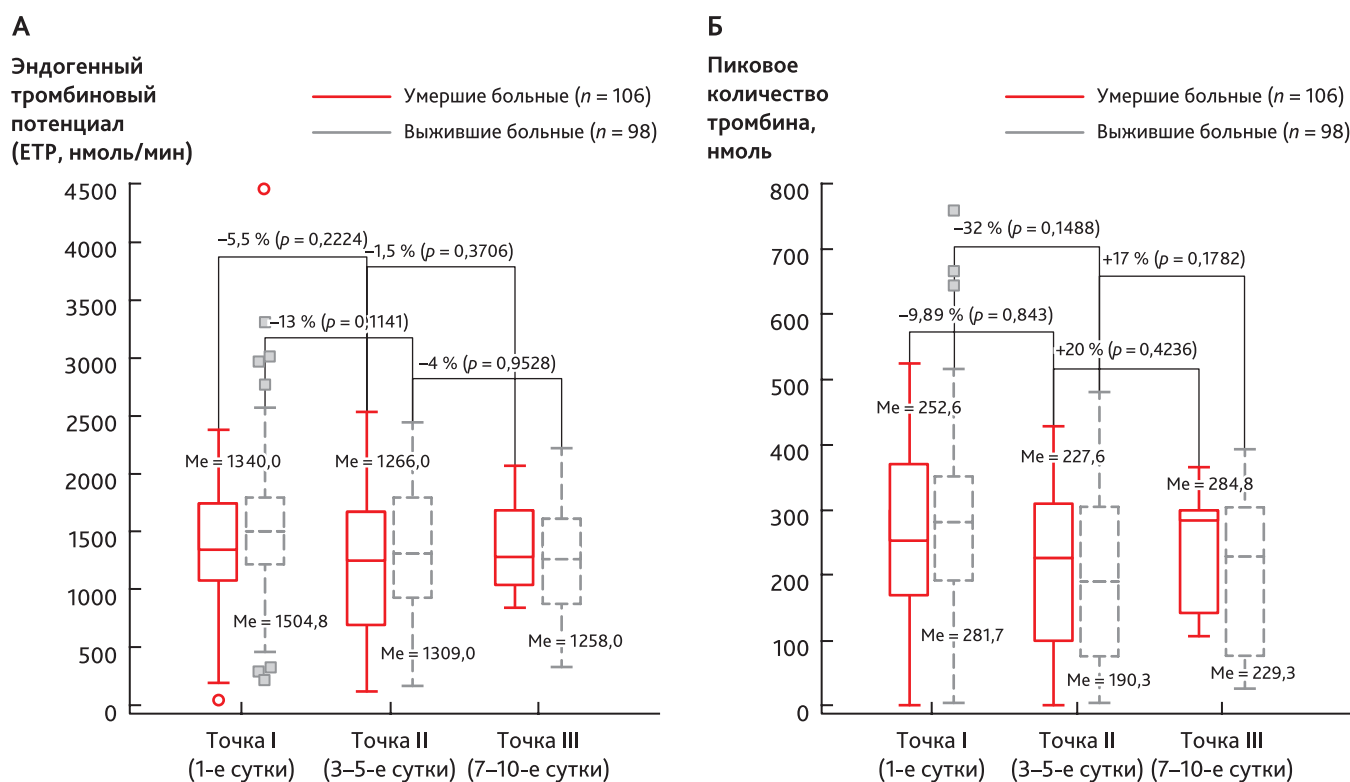


Рис. 2. Динамика показателей теста генерации тромбина: эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР) (А) и пиковое количество тромбина (Peak thrombin) (Б) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке в отделение ОРИТ, с учетом исхода заболевания

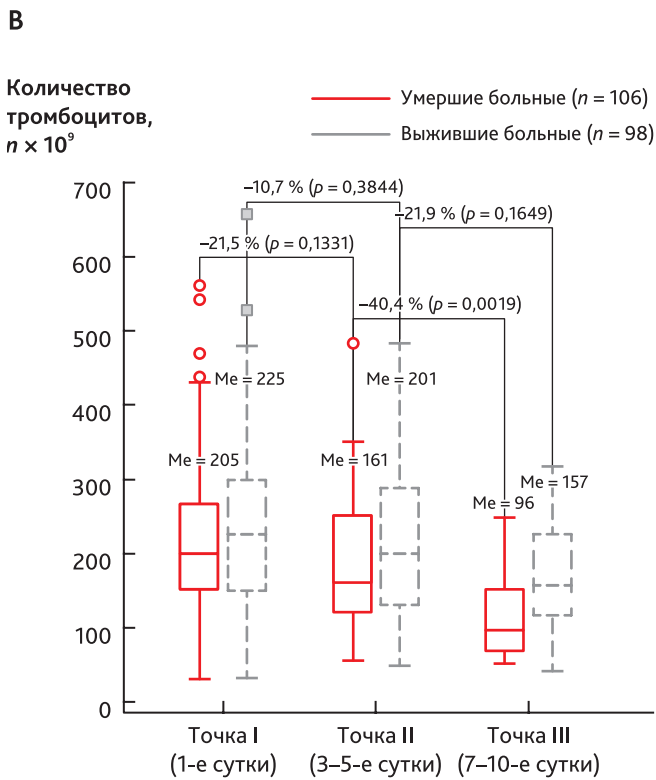
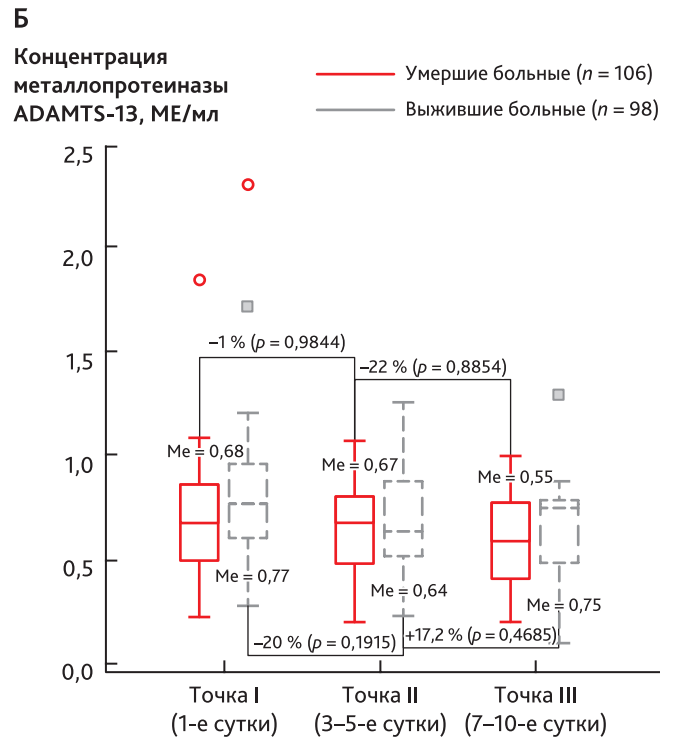
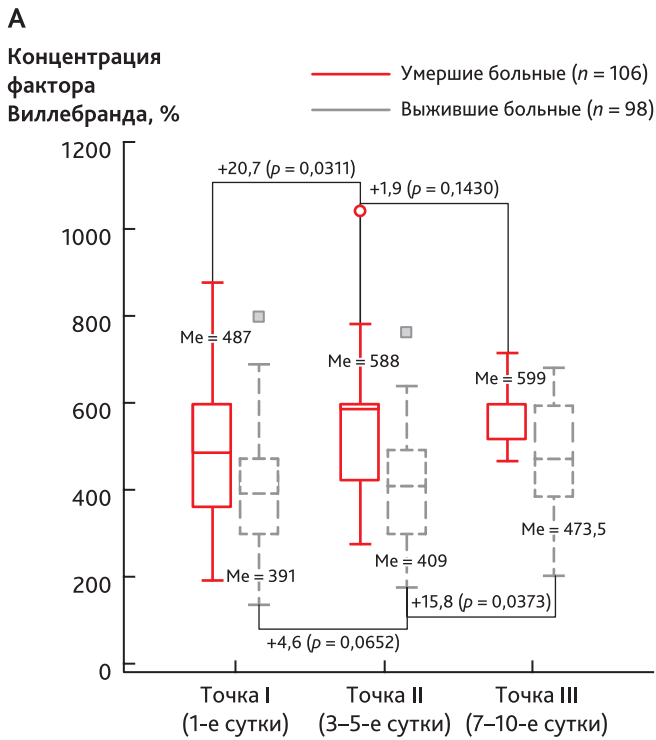
Fig. 2. Dynamics of indicators of endogenous thrombin potential (ETP) (A) and peak thrombin (B) in ICU patients with severe and extremely severe COVID-19 who require respiratory support considering the disease outcome

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа между показателем респираторного индекса и показателями системы гемостаза в точках исследования

Table 2. The results of the correlation analysis of the respiratory index and the hemostatic system indicators at the study points

Показатели системы гемостаза	Точка I		Точка II		Точка III	
	Коэффициент Спирмена	$\rho$	Коэффициент Спирмена	$\rho$	Коэффициент Спирмена	$\rho$
Активность фактора II, %	0,2110	0,0040	0,261	0,0120	0,3690	0,0268
Активность фактора XIII, %	0,0490	0,5562	-0,0783	0,4984	-0,2550	0,1597
ПКТ, нмоль/л	0,0308	0,7054	0,0233	0,8357	-0,1960	0,3172
ЕТР, нмоль/мин	0,0948	0,2517	0,0330	0,7744	-0,1070	0,6121
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ , %	0,0353	0,6252	0,0730	0,4728	0,3140	0,0561
Концентрация WF, %	-0,2220	0,0019	-0,278	0,0043	0,3880	0,0232
Активность ADAMTS-13, МЕ/мл	0,2430	0,0013	-0,0033	0,9741	0,0800	0,6670
Концентрация t-PA (Ag), нг/мл	-0,2120	0,0024	-0,0688	0,4858	0,1160	0,5013
Концентрация PAI-1 (Ag), нг/мл	-0,1910	0,0327	-0,3880	0,0013	-0,180	0,3883
Активность $\alpha 2$ -антиплазмина, %	0,1470	0,0502	0,1340	0,2287	0,1120	0,5291
Концентрация D-димера, нг/мл	-0,1420	0,0470	-0,1840	0,1370	-0,2270	0,3351

ЕТР — эндогенный тромбиновый потенциал; WF — фактор Виллебранда; ПКТ — пиковая концентрация тромбина.



**Рис. 3.** Динамика показателя концентрации фактора Виллебранда (А), металлопротеиназы ADAMTS-13 (Б) и количества тромбоцитов (В) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке в отделении ОРИТ, с учетом исхода заболевания

**Fig. 3.** Dynamics of the concentration of von Willebrand factor (A), ADAMTS-13 metalloproteinase (B) and platelet count (B) in ICU patients with severe and extremely severe COVID-19 who require respiratory support considering the disease outcome

Учитывая, что основная задача нашего исследования заключалась в установлении ассоциации степени тяжести дыхательной недостаточности с патологическими сдвигами в системе гемостаза, для определения направленности и силы связи проведен корреляционный

анализ между показателем респираторного индекса и анализируемыми параметрами системы гемостаза в выделенных точках исследования (табл. 2).

Согласно полученным результатам, определяется достоверная положительная корреляция активности



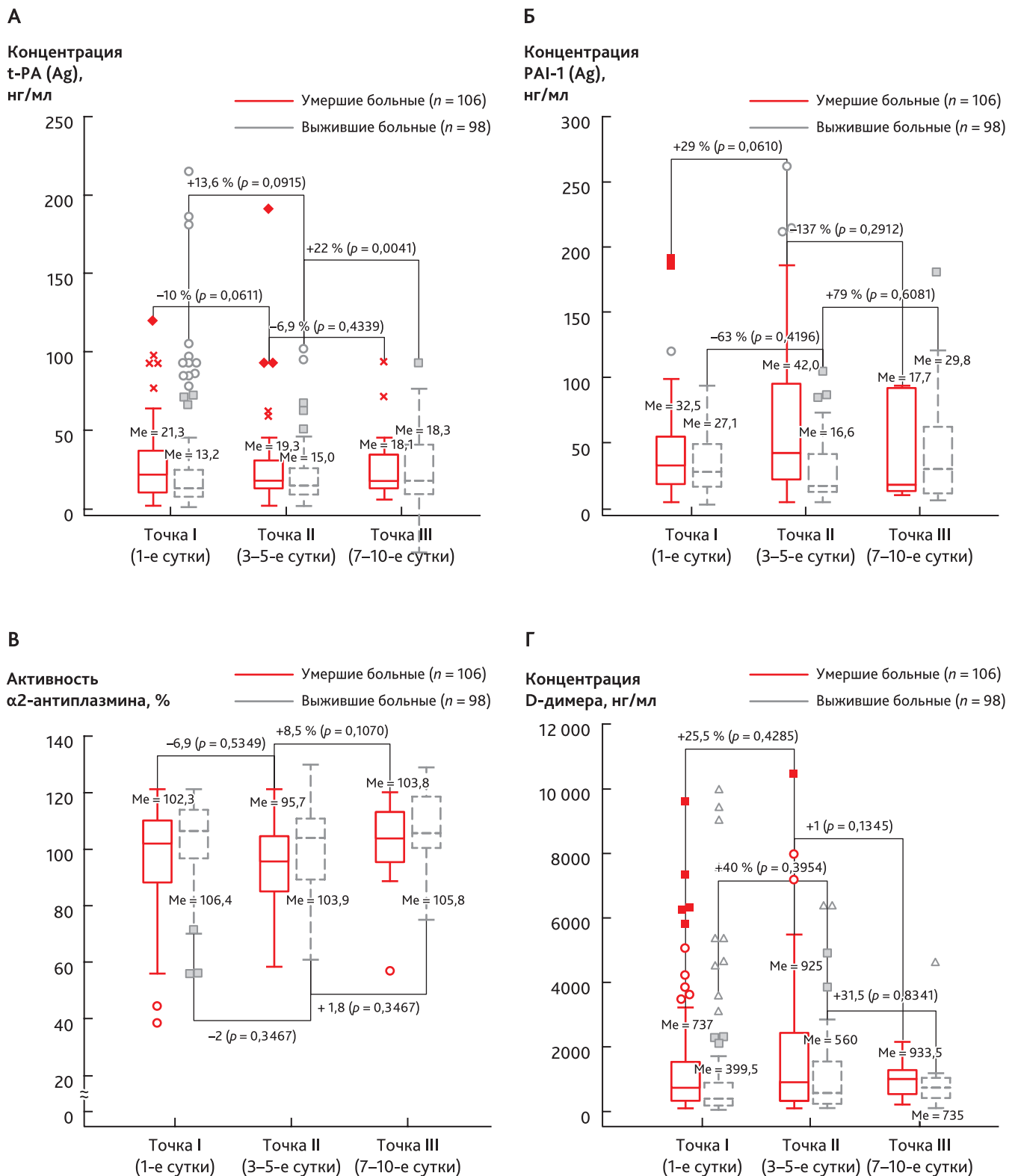
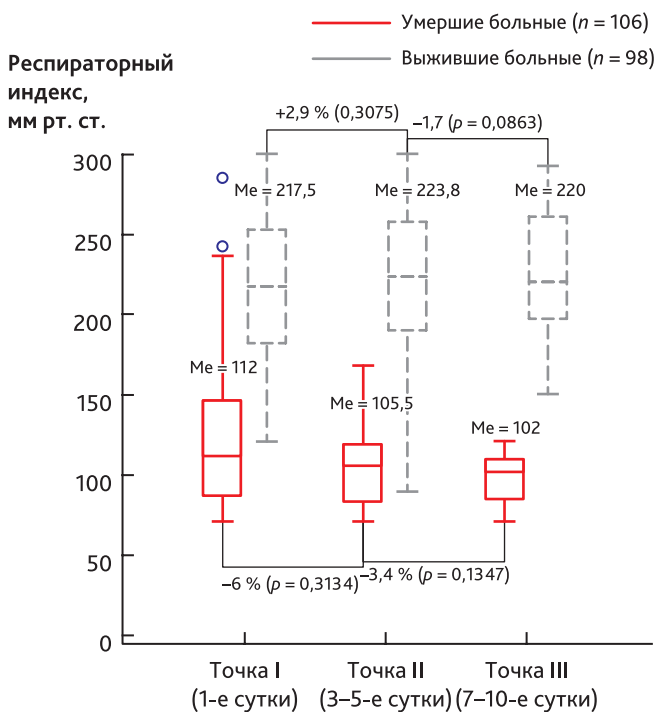


Рис. 4. Динамика показателя концентрации t-PA (А), PAI-1 (Б), активности α2-антиплазмина (В) и D-димера (Г) у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке в отделении ОРИТ, с учетом исхода заболевания

Fig. 4. Dynamics of the concentration of t-PA (A), PAI-1 (Б), activity of α2-antiplasmin (В) and D-dimer (Г) in ICU patients with severe and extremely severe COVID-19 who require respiratory support considering the disease outcome



**Рис. 5.** Динамика респираторного индекса у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке в отделение ОРИТ, с учетом исхода заболевания

**Fig. 5.** Dynamics of the respiratory index in ICU patients with severe and extremely severe COVID-19 who require respiratory support considering the disease outcome

фактора II, металлопротеиназы ADAMTS-13, α2-антиплазмина и достоверная отрицательная корреляция концентрации фактора WF, PAI-1 и D-димера с показателем респираторного индекса в различные точки исследования. При этом сила связи по всем определяемым параметрам была слабой, что не позволяет выделить доминирующую дисфункцию в системе гемостаза, которая определяла бы степень выраженности дыхательной недостаточности.

Для лучшего прогнозирования возможной связи анализируемых параметров системы гемостаза с показателем респираторного индекса в точках исследования выполнен множественный регрессионный анализ с учетом мультиколлинеарности факторов и с пошаговым их исключением из модели (табл. 3).

Согласно полученным данным, вклад отдельных факторов системы гемостаза в формирование степени тяжести дыхательной недостаточности на каждой точке исследования был различен. В 1-е сутки пребывания в ОРИТ концентрация WF объясняет 21% варибельности показателя респираторного индекса, при этом наблюдается обратная корреляция средней силы. При обследовании пациентов на 3–5-е сутки значимый вклад в вариацию показателя респираторного индекса вносит только концентрация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), определяя его на 35% при средней корреляции между переменными. Остальные факторы системы гемостаза утрачивают свое значение в формировании степени тяжести дыхательной недостаточности

**Таблица 3.** Результаты множественного регрессионного анализа зависимости показателя респираторного индекса в различных точках исследования от активности/концентрации отдельных параметров системы гемостаза

**Table 3.** The results of the multiple regression analysis of the dependence of the respiratory index at different study points on the activity/concentration of specific parameters of the hemostatic system

Точка исследования	Независимая переменная	Коэффициент	t	p	R <sup>2</sup>	R
1-е сутки	Константа	260,9	—	—	0,2097	0,4316
	Концентрация WF, %	-0,1892	-3,236	0,0017		
3–5-е сутки	Константа	219,3	—	—	0,3524	0,6024
	Концентрация PAI-1 (Ag), нг/мл	-0,6498	-3,582	0,0010		
7–10-е сутки	Константа	492,3	—	—	0,7813	0,8756
	Активность фактора II, %	1,3980	2,463	0,0263		
	ПКТ, нмоль/л	-0,3375	-3,304	0,0048		
	Активность фактора XIII, %	-1,6773	-3,809	0,0017		

p — уровень значимости коэффициентов; R<sup>2</sup> — коэффициент детерминации; R — коэффициент множественной корреляции; t — эмпирическое значение t-критерия для проверки статистической значимости соответствующего коэффициента; WF — фактор Виллебранда; ПКТ — пиковая концентрация тромбина.

в первые две точки исследования. Активация коагуляционного звена гемостаза на 7–10-е сутки наблюдения является ведущим фактором критических показателей респираторного индекса, определяя его на 78% при сильной корреляционной связи анализируемых параметров.

Таким образом, степень тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения поэтапно связана с нарушением (активацией) функции эндотелия (1-е сутки), угнетением пристеночного фибринолиза (3–5-е сутки) и активацией коагуляционного звена гемостаза к 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ.

## Обсуждение

В патогенезе острой дыхательной недостаточности при COVID-19 определяющую роль играет легочное внутрисосудистое свертывание [17]. Как известно, микротромбоэмболизация сосудов легких у пациентов с COVID-19 вызывает прогрессирующее уменьшение перфузии легких, гипоксическую вазоконстрикцию и нарастающую гипоксемию [18, 19]. При этом ее выраженность может быть объективно оценена респираторным индексом — интегральным показателем, характеризующим тяжесть респираторного дистресс-синдрома [20–22].

В настоящей работе установлено, что в группе пациентов с летальным исходом респираторный индекс оказался в 2,15 раза ниже, чем у выживших. В связи с этим представляло интерес выявить зависимость этапности и выраженности нарушений в системе гемостаза, определяющих возможное микротромбообразование в сосудах легких, со степенью тяжести дыхательной недостаточности.

Как известно, одной из основных причин тромбообразования при COVID-19 является повреждение эндотелия сосудов, обусловленное вирусной инвазией [19], в результате чего эндотелиальными клетками увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов и WF, отмечается снижение фибринолитической активности тучных клеток [23]. По ряду показателей, свидетельствующих о дисфункции системы гемостаза, наше исследование согласуется с ранее представленными. Так, определено, что количество тромбоцитов в крови достоверно значимо снижается в обоих сравниваемых по исходу группах, однако на 7–10-е сутки у умерших пациентов тромбоцитопения была значимо более выражена, медиана составила  $97 \times 10^9$  vs  $157 \times 10^9$ /л в группе выживших больных ( $p = 0,0251$ ). По мнению Е.Л. Булановой и соавт., наличие тромбоцитопении повышает риск смерти при инфекции COVID-19 в 5,5 раза (95% ДИ 2,979–10,031) [24].

Согласно результатам выполненного исследования, снижение показателя респираторного индекса в первые

сутки было обусловлено повышением концентрации WF. При этом достоверно более высокие показатели его концентрации обнаружены в группе умерших пациентов на 3–5-е и 7–10-е сутки наблюдения по сравнению с группой выживших. Значимо меньшая активность металлопротеиназы ADAMTS-13 ( $p = 0,0037$ ) в группе умерших пациентов отмечена нами только в точке I исследования. Вероятно, клинически более значимо несоответствие ее стабильной активности в точках исследования II и III на фоне нарастающей концентрации WF, что может приводить к усилению процессов микротромбообразования, характерных для тромботической микроангиопатии. Рассмотрение коагулопатии при COVID-19 как варианта тромботической микроангиопатии, как известно, предполагает смену парадигмы терапии, например проведение плазмообмена [25].

В проведенном исследовании установлено, что тяжелое течение COVID-19 характеризуется разнонаправленными фибринолитическими реакциями, зависящими от времени пребывания в ОРИТ и, соответственно, от длительности респираторной поддержки. Так, для первых суток проявления дыхательной недостаточности установлена активация пристеночного фибринолиза (повышение концентрации t-PA), сменяющаяся его угнетением на 3–5-е сутки лечения (повышение концентрации PAI-1), что особенно выражено у пациентов с летальным исходом. Установлено, что именно избыточная концентрация PAI-1 определяла тяжесть респираторного дистресс-синдрома в точке II исследования.

К аналогичному выводу пришли исследователи из Южной Каролины. Снижение концентрации PAI-1 было связано с тяжелой гипоксемией, подавлением фибринолиза в системе микроциркуляции и последующим микро- и макрососудистым тромбозом при тяжелой форме COVID-19 [11].

Выявленная закономерность наводит на мысль о том, что основой коррекции нарушений гемостаза у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 должна служить не антикоагулянтная, а фибринолитическая терапия, что подтверждается многочисленными исследованиями, предусматривающими внутривенное введение фибринолитиков [6, 26, 27].

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что гиперкоагуляция при COVID-19 вторична по отношению к повышенным уровням тканевого фактора, WF, фибриногена, снижению ADAMTS-13 с активацией тромбоцитов и ингибированием фибринолиза [6, 28], что подтверждается по результатам настоящей работы.

При анализе показателей системы гемостаза в точке III исследования нами определены, с одной стороны, общеизвестные факты. Тяжесть дыхательной недостаточности, а именно критические показатели респираторного индекса к 7–10-м суткам пребывания в ОРИТ, связана с активацией коагуляционного звена гемостаза, что подтверждается повышением показателя пикового

количества тромбина на 12,7% — в тесте генерации тромбина, и статистически значимо более высокой активностью фактора XIII — в группе умерших пациентов ( $p = 0,0043$ ). С другой стороны, показатель активности протромбина имеет отрицательную корреляцию с респираторным индексом. На наш взгляд, характер динамики показателей активности F II и F XIII с момента поступления в ОРИТ до исхода заболевания предполагает интенсивное потребление представленных факторов на тромбообразование, что требует дальнейшего изучения.

Необходимо отметить, что работы, характеризующие снижение активности фактора XII, довольно мало численны. При этом результаты исследователей сопоставимы с полученными нами. Так, например, в работе австрийских исследователей [29] показано, что концентрация фибринстабилизирующего фактора является одним из важных предикторов неблагоприятного исхода при COVID-19.

Таким образом, можно полагать, что степень тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 коррелирует с патологическими сдвигами в системе гемостаза. При этом наблюдается определенная этапность выявленных гемостатических нарушений, свидетельствующая о первичном остром повреждении эндотелия с последующим угнетением пристеночного фибринолиза и развитием вторичной гиперкоагуляции к 7–10-м суткам респираторной поддержки в ОРИТ. Выявленные закономерности этапности патологических сдвигов в системе гемостаза, коррелирующие и определяющие степень тяжести дыхательной недостаточности, служат предпосылкой для пересмотра терапевтических подходов к лечению пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

## Заключение

Степень выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 связана с патологическими сдвигами во всех звеньях системы гемостаза.

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, получающих респираторную поддержку, определена этапность гемостатических сдвигов, коррелирующая с показателем респираторного индекса

### ORCID авторов:

Неймарк М.И. — 0000-0001-9135-6392  
 Момот А.П. — 0000-0002-8413-5484  
 Николаева М.Г. — 0000-0001-9459-5698  
 Мамаев А.Н. — 0000-0002-3313-7295  
 Проскурин С.Н. — 0000-0003-3216-4029

и заключающаяся в дисфункции эндотелия с последующим угнетением пристеночного фибринолиза и вторичной гиперкоагуляцией.

Гиперкоагуляционный сдвиг к 7–10-м суткам на фоне сопутствующей респираторной поддержки у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 определяет значение показателя респираторного индекса на 78% при сильной корреляционной связи ( $R = 0,8756$ ). При этом повышение генерации тромбина сопровождается статистически значимым снижением активности факторов II и XIII.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 9 от 23.10.2020.

**Ethics approval.** This study was approved by the local Ethical Committee of Altai State Medical University (reference number: 9-23.10.2020).

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, находятся в открытом доступе в репозитории Mendeley Data, по адресу: <https://data.mendeley.com/datasets/2z3dmg4y5f>

**Data Availability Statement.** The data that support the findings of this study are openly available in repository Mendeley Data at <https://data.mendeley.com/datasets/2z3dmg4y5f>

Логвинов П.В. — 0000-0002-4359-2769  
 Каркавина А.Н. — 0000-0002-9037-8781  
 Эпп Д.П. — 0000-0002-2261-6442  
 Романов В.В. — 0000-0003-1953-2536

## Литература/References

- [1] Allegra A., Innao V., Allegra A.G., et al. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1953–65. DOI: 10.1007/s00277-020-04182-4
- [2] Armstrong R.A., Kane A.D., Cook T.M. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* 2020; 75: 1340–9. DOI: 10.1111/anae.15201
- [3] Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (6): 1517–9. DOI: 10.1111/jth.14844
- [4] Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021; 1: 57–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68 [Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., et al. Critical appraisal of the “cytokine storm” concept in new coronavirus disease COVID-19. Review. *Annals of Critical Care.* 2021; 1: 57–68. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68 (In Russ)]
- [5] Bi X., Su Z., Yan H., et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets.* 2020; 31(5): 674–9. DOI: 10.1080/09537104.2020.1760230
- [6] Chowdary P. COVID-19 coagulopathy — what should we treat? *Exp Physiol.* 2022; 107(7): 749–58. DOI: 10.1113/EP089404
- [7] Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х. и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021; 76(1): 75–85. DOI: 10.15690/vramn1395 [Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Khizroeva J.H., et al. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammation. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2021; 76(1): 75–85. DOI: 10.15690/vramn1395 (In Russ)]
- [8] Gando S., Wada T. Pathomechanisms Underlying Hypoxemia in Two COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes: Insights From Thrombosis and Hemostasis. *Shock.* 2022; 57(1): 1–6. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001825
- [9] Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol.* 2022; 13: 838011. DOI: 10.3389/fimmu.2022.838011
- [10] Kwee R.M., Adams H.J.A., Kwee T.C. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021; 31(11): 8168–86. DOI: 10.1007/s00330-021-08003-8
- [11] Corey K.M., Olson L.B., Naqvi I.A., et al. Suppression of Fibrinolysis and Hypercoagulability, Severity of Hypoxemia, and Mortality in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology.* 2022; 137(1): 67–78. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004239
- [12] Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y
- [13] Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022) [Internet] [updated 2022 november 16; cited 2022 november 16]. Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) [Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022) [Internet] [updated 2022 november 16; cited 2022 november 16]. Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf) (In Russ)]
- [14] Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 1: 5–140. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140 [Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care.* 2022; 1: 5–140. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140 (In Russ)]
- [15] Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., et al. Guide to anticoagulant therapy: heparin. A statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(7): E9–9. DOI: 10.1161/hq0701.093520
- [16] Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e245–e435. DOI: 10.1378/chest.11-2291
- [17] Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020; 25(5): 471–8. DOI: 10.1177/1358863X20932640
- [18] Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A.Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol.* 2020; 1–15. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1
- [19] Mancini L., Baronciani L., Artoni A., et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(2): 513–21. DOI: 10.1111/jth.15191
- [20] 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; 180(7): 934–43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [21] Puah S.H. ATS and APSR Joint Webinar: Global perspectives on COVID-19 [Internet]. [updated 2020 March 27]. Available from: <https://www.apsresp.org/archive/2020-covid-19-webinar.html>
- [22] Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

- [23] Suzuki Y., Yasui H., Brzoska T., et al. Surface-retained tPA is essential for effective fibrinolysis on vascular endothelial cells. *Blood*. 2011; 118: 3182–5. DOI: 10.1182/blood-2011-05-353912
- [24] Буланова Е.Л., Работинский С.Е., Дегтярев П.А. и др. Тромбоцитопении в ОРИТ до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19: ретроспективное сравнительное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 4: 66–73. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-66-73 [Bulanova E.L., Rabotinsky S.E., Degtyarev P.A., et al. Thrombocytopenia in the ICU before and during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19: a comparative retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*. 2022; 4: 66–73. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-66-73 (In Russ)]
- [25] Doevelaar A.A.N., Bachmann M., Hölzer B., et al. von Willebrand Factor Multimer Formation Contributes to Immunothrombosis in Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2021; 49(5): e512–e520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918
- [26] Barrett C.D., Moore H.B., Moore E.E., et al. Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 acute respiratory distress syndrome: Scientific rationale and review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4 (04): 524–31. DOI: 10.1002/rth2.12357
- [27] Zając P., Kaziród-Wolski K., Oleś I., et al. Role of Fibrinolysis in the Management of Patients with COVID-19 and Thromboembolic Complications: A Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(10): 356. DOI: 10.3390/jcdd9100356
- [28] Sugimoto M.A., Perucci L.O., Tavares L.P., et al. Current Drug Targets (CDT) special issue on Covid-19 and Coagulopathy Fibrinolysis in COVID-19: impact on clot lysis and modulation of inflammation. *Curr Drug Targets*. 2022. Oct 11. DOI: 10.2174/1389450123666221011102250
- [29] Ercan H., Schrottmaier W.C., Pirabe A., et al. Platelet Phenotype Analysis of COVID-19 Patients Reveals Progressive Changes in the Activation of Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, F13A1, the SARS-CoV-2 Target EIF4A1 and Annexin A5. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 779073. DOI: 10.3389/fcvm.2021.779073