

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК СПУТНИК НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В.Е. Баринов^{1*}, В.В. Бояринцев²

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

VENOUS THROMBOTIC COMPLICATIONS AS A SATELLITE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.E. Barinov^{1*}, V.V. Boyarintsev²

¹Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: vicbarin@mail.ru

Аннотация

Данная статья посвящена актуальным проблемам развития тромбозов и венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с SARS-CoV-2. В предлагаемом материале рассматриваются ключевые вопросы патогенеза коронавирусного заболевания и его ассоциации с тромбообразованием у инфицированных пациентов. Обсуждаются виды и дозировки антикоагулянтных препаратов, позволяющих проводить профилактику и лечение тромбозов у данной группы пациентов.

С учетом особенностей заболевания авторами сделано предположение о необходимости валидации шкалы Каприни, которая позволит эффективно использовать программу профилактики ВТЭ-событий.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, тромбоз, антикоагулянты, шкала Каприни, коагулопатия, COVID-19.

Abstract

The authors discuss relevant problems of thrombosis formation and thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2. Key issues of the coronavirus pathogenesis and its association with thrombosis in infected patients are analyzed. Types and dosages of anticoagulant preparations prescribed for preventing and curing thrombosis in this group of patients are discussed too.

Given the specific character of the disease, the authors suggest to validate the Caprini scale which will become more effective afterwards for preventing venous thromboembolic complications.

Key words: SARS-CoV-2, thrombosis, anticoagulants, Caprini scale, coagulopathy, COVID-19.

Ссылка для цитирования: Баринов В.Е., Бояринцев В.В. Венозные тромботические осложнения как спутник новой коронавирусной инфекции COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 22-27.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 предрасполагает к развитию тромбозов и венозных тромбоземболий (ВТЭ) вследствие чрезмерного воспалительного процесса, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и стаза.

В настоящее время крайне актуальным стал вопрос специфики проведения антитромботической терапии (АТТ) инфицированных больных. В отсутствие клинических рекомендаций и протоколов по ведению новой коронавирусной инфекции COVID-19 чрезвычайно сложно определиться с дозами и длительностью АТТ, выбор основан как на результатах исследований, так и на собственном опыте. При назначении, дозировании и лабораторном мониторинге АТТ нужно учитывать анамнез каждо-

го конкретного пациента до начала инфекционного заболевания, особенно у больных, уже получающих АТТ по поводу тромботической болезни [1].

Возбудителем новой коронавирусной инфекции является вирус SARS-CoV-2 – представитель семейства Coronaviridae, РНК-содержащих вирусов, рода Betacoronavirus [2]. Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [3]. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 по меньшей мере на 79% сходна с последовательностью вируса SARS-CoV (возбудитель, вызвавший вспышку атипичной пневмонии в 2002–2004 гг.).

Клиническими проявлениями SARS-CoV-2 являются:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок;
- тромбоэмболические осложнения [4].

Основными параметрами гемостаза, которые определяют тяжесть течения заболевания и имеют прогностическую ценность, являются [5-9]:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (необходимо следить за изменением значений этого показателя, в том числе и при выборе антикоагулянтной терапии - АКТ);
- продукты деградации фибрина (ПДФ) - увеличение данных показателей ассоциируется с более неблагоприятным клиническим прогнозом, в том числе с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- D-димер — у инфицированных пациентов со значительным повышением D-димера имеется склонность к ухудшению прогноза и увеличению частоты развития ВТЭ.

Коагулопатия

Наиболее часто встречающимися нарушениями гемостаза у пациентов с COVID-19 являются тромбоцитопения и повышенные уровни D-димера. Данные параметры напрямую коррелировали с необходимостью оказания интенсивной помощи, а также со смертностью [9-11].

В отдельных работах были исследованы клинические характеристики инфицированных пациентов, а также приводящие к летальности такие тяжелые проявления этого заболевания, как коагулопатия и полиорганная недостаточность [7, 8, 11]. В исследовании, проведенном N. C. Tang и соавт. [8], были оценены данные 183 пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2, из которых 21 (11.5%) умер. Среди заметных различий между умершими и выжившими пациентами был зарегистрирован диапазон D-димера и ПДФ, составлявший 0.22 ~ 21 и 4 ~ 150 мкг/мл соответственно. Динамические изменения параметров коагуляции отслеживались с 1-го по 14-й день после поступления с трехдневным интервалом. Следует отметить, что протром-

биновое время у скончавшихся впоследствии пациентов продолжало увеличиваться и на 10-е сутки составляло приблизительно 21 с. АЧТВ, которое исходно не отличалось у скончавшихся и выживших пациентов, на 7-е и 10-е сутки увеличивалось у пациентов с летальным исходом.

D-димер у пациентов с летальным исходом на 10-е и 14-е сутки был достоверно выше. Это актуально и для продуктов деградации фибрина, показатели которых на протяжении всего периода увеличивались. И практически в каждой точке наблюдалось достоверное различие между скончавшимися и выжившими пациентами.

Уровень фибриногена исходно не отличался, но на 10-е и 14-е сутки начинал прогрессивно падать у скончавшихся впоследствии пациентов, и наблюдались достоверные различия между подгруппами. Активность антитромбина III достоверно не отличалась в первые дни заболевания, но на 7, 10 и 14-е сутки значения уменьшались у впоследствии скончавшихся пациентов.

Все описанные изменения системы гемостаза соответствуют картине ДВС-синдрома. Авторы обнаружили признаки ДВС-синдрома у 15 из 21 скончавшегося пациента, что соответствует 70%, и всего лишь у 1 из 162 выживших пациентов, что составляет 0.6 % [8].

В исследовании, проведенном F. Zhou и соавт. [7], был обследован 191 пациент с подтвержденным SARS-CoV-2, из которых 54 пациента умерли во время госпитализации и 137 пациентов были благополучно выписаны. Наиболее часто наблюдаемым осложнением был сепсис. За ним следовали дыхательная недостаточность, ОРДС, сердечная недостаточность и септический шок. Возраст, лимфопения, лейкоцитоз и повышенный уровень аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, высокочувствительного сердечного тропонина I, креатинфосфокиназы, D-димера, сывороточного ферритина, интерлейкина-6, протромбиновое время, креатинин и прокальцитонин также были связаны с высоким риском смертности.

Кроме того, было обнаружено, что пожилой возраст, высокий балл по шкале SOFA и уровень D-димера, превышающий 1 мкг/л при поступлении, также были связаны с высокими рисками смертности.

Сепсис развивался в среднем через 9 (7–13) дней от начала заболевания у всех пациентов, после чего развивался ОРДС.

Среди скончавшихся пациентов среднее время от начала заболевания до развития сепсиса было 10 (7–14) дней, а до развития ОРДС - 12 (8–15) дней.

Почти у 90% пациентов с пневмонией отмечалась тенденция к развитию тромбозов и ВТЭ, о

чем свидетельствовали повышенные показатели D-димера. В одном из исследований было обнаружено, что показатели D-димера, превышающие 1 мкг/л, связаны с высоким риском неблагоприятного исхода. Высокий уровень D-димера был связан также с увеличением летальности в течение 28 дней у пациентов с SARS-CoV-2 и сепсисом, находящихся в отделении интенсивной терапии [7].

Следует обратить внимание на то, что клиническое и прогностическое значение тромбоцитопении было подтверждено в проведенном метаанализе, который объединил результаты 9 клинических исследований, включавших около 1800 пациентов с выявленным коронавирусным заболеванием. У людей с тяжелой формой течения болезни число тромбоцитов было достоверно ниже (средневзвешенная разница $-31 \cdot 10^9 / л$; ДИ 95%, от -35 до $-29 \cdot 10^9 / л$), чем у пациентов с легкой формой заболевания, а также у скончавшихся впоследствии пациентов число тромбоцитов было ниже на $48 \cdot 10^9$ по сравнению с таковым выживших пациентов. Тромбоцитопения повышала риск развития тяжелых форм заболевания в 5 раз [11].

Патогенез ДВС и ОРДС

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов создает угрозу возникновения и прогрессирования ОРДС, причем интервал времени между первым и вторым событием может составлять менее 1 сут.

Следствием столь тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии, развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом [4].

ДВС возникает вследствие локального повреждающего воздействия цитокинов. Затем происходит активация моноцитов и эндотелиальных клеток, экспрессия тканевого фактора и фактора Виллебранда. Циркуляция свободного тромбина, не контролируемая природными антикоагулянтами, может активировать тромбоциты и стимулировать фибринолиз [14]. На поздних стадиях COVID-19-пневмонии уровни фибрин-ассоциированных маркеров (D-димер и ПДФ) заметно повышаются и служат прогностическим фактором риска смерти [8].

Для диагностики ДВС-синдрома важно оценивать в динамике количество тромбоцитов, фибриноген, D-димер и протромбиновое время. У го-

спитализированных больных при легком варианте течения – 1 раз в 4-5 дней, при средней тяжести – 1 раз в 2 дня, при тяжелом течении – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей осуществляется при усугублении тяжести состояния [4].

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать уровень тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9 / л$, фибриногена выше 2 г/л. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать уровень тромбоцитов выше $20 \cdot 10^9 / л$, фибриногена выше 2 г/л, протромбиновое отношение < 1.5 .

Следует отметить, что частота возникновения ВТЭ у пациентов с SARS-CoV-2 не установлена. Тяжелые стадии течения коронавирусной инфекции, а также наличие дополнительных факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, ожирение, рак, ВТЭ в анамнезе, сопутствующие заболевания, лечение в ОИТ) сопровождаются более высоким риском ВТЭ, чем легкое бессимптомное течение заболевания. В недавно опубликованном голландском исследовании, в которое было включено 184 пациента с COVID-19, у 25 было подтверждено наличие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), у одного имел место тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и у двух пациентов – катетер-ассоциированный тромбоз. У этих пациентов наблюдалась тяжелая степень течения COVID-19, 13% получали заместительную почечную терапию и у 38% имелись данные о наличии коагулопатии. Из-за различий в продолжительности наблюдения авторы сообщили о совокупной частоте ВТЭ в 27% (95% ДИ 17-32). Пациенты в этом исследовании первоначально получали тромбопрофилактику надрупарином в диапазоне от 2850 МЕ 1 раз в день до 5700 МЕ 1 раз в день (40 мг эноксапарина эквивалентно 4000 МЕ надрупарина) [15].

Оценка риска по шкале Каприни

Представляется целесообразным использование шкалы Каприни для определения дозы антикоагулянтов. Следует поддержать утверждение, что профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) показаны всем госпитализированным пациентам. При этом они должны быть эквивалентны эноксапарину 40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки. Между тем при наличии у пациента > 8 баллов Каприни или морбидного ожирения (ИМТ > 35) дозу следует увеличить до 60 мг 2 раза в сутки. Шкала Каприни на сегодняшний день не была валидизирована у пациентов с SARS-CoV-2, поэтому связь > 8 баллов с повышенным риском развития ВТЭ или тяжелого течения заболевания является предположительной.

Лечебные дозы НМГ рекомендуются пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз) при отсутствии противопоказаний. Пациентам с >8 баллами Каприни рекомендуется продленная до 6 нед антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара. Этот подход также не был изучен и является экстраполяцией данных по госпитализированным хирургическим и терапевтическим пациентам с наличием высокого риска развития ВТЭ.

Пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз), которые получают лечебные дозы антикоагулянтов, рекомендуется выполнение ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) через 2-3 нед. При отсутствии признаков тромбоза антикоагулянтную терапию рекомендуется завершить через 6 нед.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) рассматриваются в качестве альтернативы НМГ на амбулаторном этапе лечения. Следует иметь в виду, что данные экстраполированы из исследований по продленной первичной профилактике с помощью ПОАК у терапевтических пациентов. В частности, ривароксабан 10 мг зарегистрирован для использования по этим показаниям в США, но не в Российской Федерации. Между тем эффективность и безопасность применения лечебных доз ПОАК для первичной профилактики ВТЭ не изучены [10].

Лечение

Следствием тяжелого жизнеугрожающего синдрома высвобождения цитокинов может стать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии и летальных исходов. Клинические наблюдения показали, что назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ) способствует росту выживаемости больных. Эти препараты оказывают противовоспалительное действие. Ликвидируя микротромбозы, гепарины нормализуют микроциркуляцию в легких. Это способствует переводу патологического воспаления в эффективный иммунный ответ, таким образом, обеспечивая адьювантный эффект для противовоспалительной терапии.

При госпитализации пациентов с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным COVID-19 рекомендуется определение в крови уровня D-димера, протромбинового времени, фибриногена и развернутый анализ крови, включающий уровень тромбоцитов.

Назначение НМГ, как минимум в профилактических дозах, показано всем госпитализированным пациентам. В случае недоступности НМГ возможно использование НФГ.

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

При тромботических осложнениях (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий и тромбозы иной локализации) следует перейти на лечебные дозы НМГ/НФГ.

У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие от препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плейотропных противовоспалительных эффектов, но он наиболее безопасен у пациентов с иммунной тромбоцитопенией.

Низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с быстро изменяющейся функцией почек.

Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19 (прием лопиновира/ритонавира), а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно низкомолекулярного) [4].

Виды и дозировки антикоагулянтов для лечения ВТЭ у пациентов с COVID-19

Во время острой фазы болезни пациентам с ВТЭ рекомендуется назначение гепарина для поддержания терапевтического уровня АЧТВ или НМГ (например, эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день).

Кроме того, при остром состоянии нефракционированный гепарин более предпочтителен в связи с возможностью его быстрой инактивации, а также обеспечением дополнительного противовоспалительного эффекта.

Фондапаринукс натрия можно использовать у пациентов с признаками гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Следует обратить внимание, что желательно избегать приема варфарина у пациентов с тяжелой клинической симптоматикой [11].

Тактика ведения пациентов после выписки из стационара

При наличии зарегистрированного тромботического события (венозного или артериального)

следует продолжить антикоагулянтную терапию в течение 3 мес с последующим повторным визитом пациента и оценкой результатов назначенного лечения.

Пациенты с очень высоким риском ВТЭ (патологическое ожирение, баллы по шкале Каприни > 8) после выписки должны регулярно на протяжении 6 нед получать антикоагулянтную терапию.

Тем пациентам, у которых имелось 3-кратное превышение уровня D-димера при поступлении и после начала АКТ-терапии, необходимо продолжить антикоагулянтную терапию в амбулаторных условиях в течение последующих 2 – 3 нед (даже в том случае, если пациент уже не считается инфицированным).

Если ВТЭ не было подтверждено, рекомендуется выполнение УЗАС верхних и нижних конечностей, чтобы оценить наличие недавних ТГВ с учетом высокой заболеваемости в этой популяции.

При наличии ТГВ рекомендуется продолжить АКТ в течение 3 мес. Если данные о ТГВ отсутствуют, следует перейти на регулярный прием АКТ в течение 6 нед после выписки.

В том случае, когда антикоагулянтная терапия продолжается на амбулаторном этапе, следует рассмотреть возможность перехода на ПОАК. В принципе, в амбулаторных условиях можно продолжить НМГ, но ПОАК предпочтительнее в связи с простотой их применения.

НМГ могут использоваться коротким курсом у наиболее тяжелых пациентов ввиду их дополнительного противовоспалительного эффекта [10].

Эксперты Американского венозного форума (American Venous Forum) [10] рекомендуют применение низкомолекулярных гепаринов у всех госпитализированных пациентов, что было продиктовано лучшей управляемостью и отсутствием межлекарственного взаимодействия со специфическими препаратами для лечения SARS-CoV-2.

В связи с этим очевидна закономерность возникновения вопроса о назначении терапии пациентам, длительно принимающим ПОАК, а также целесообразности перевода всех больных на парентеральные антикоагулянты.

Ответ на данный вопрос нашел отражение в шестой версии Рекомендаций Минздрава по лечению COVID-19 от 28.04.2020: «Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях SARS-CoV-2, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения SARS-CoV-2 (прием лопинавира/ритонавира), а также при тяжелой форме SARS-CoV-2 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно низкомолекулярного)».

В Приложении 6.2 уточняется, что взаимодействие ривароксабана и апиксабана с лопинавиrom/ритонавиrom приводит к недопустимому повышению экспозиции антикоагулянта, что полностью исключает возможность их совместного применения. Аналогичные последствия взаимодействия с дабигатраном требуют лабораторного мониторинга и коррекции дозы. Степень взаимодействия ингибиторов Ха-фактора с гидроксихлорохином оценивается как «более слабая», что дает возможность для их сочетания. Дабигатран в свою очередь вступает в значительное взаимодействие с гидроксихлорохином, что может потребовать коррекции дозы. С учетом отсутствия возможности рутинного лабораторного мониторинга практическое следование последней рекомендации резко ограничено, поэтому таких сочетаний следует избегать [4,10]. Приведенные лекарственные взаимодействия соответствуют международным данным, публикуемым на сайте Университета Ливерпуля [16].

Заключение

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов показаны всем госпитализированным пациентам. Эти дозы должны быть эквивалентны эноксапарину 40 мг 1 раз в сутки или 30 мг 2 раза в сутки. Между тем при наличии у пациента >8 баллов Каприни или морбидного ожирения (ИМТ>35) дозу следует увеличить до 60 мг 2 раза в сутки. Лечебные дозы НМГ рекомендуются пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз) при отсутствии противопоказаний. При наличии у пациента >8 баллов по шкале Каприни рекомендуется продленная до 6 нед антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара.

Пациентам со значительным повышением уровня D-димера (>3 раз), которые получают лечебные дозы антикоагулянтов, рекомендуется выполнение ультразвукового ангиосканирования через 2-3 нед. При отсутствии признаков тромбоза антикоагуляцию рекомендуется завершить через 6 нед.

Изменения в системе гемостаза носят прогностический характер. Именно поэтому использование шкал, направленных на валидизацию риска ВТЭ-осложнений, является актуальным и перспективным методом прогнозирования риска у рассматриваемой категории пациентов. Учитывая результаты многолетних исследований, можно предположить, что валидизация риска по шкале Каприни у пациентов с COVID-19 является наиболее оправданной. В то же время данная проблема требует проведения дальнейшего всестороннего изучения.

Литература

1. Bikdeli B. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
2. Lu R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10224. — P. 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
3. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *New England Journal of Medicine*. — 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Камкин Е.Г. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019), Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020 [Kamkin E.G. et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 2019), Version 6 (04/28/2020). Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. In Russian]. URL: http://www.rdkb.med.cap.ru/UserFiles/main/sitemap/doc/2290dc80-f2c5-4cfd-ac5c-e81d87523d97/28042020_mr_covid-19_v6.pdf.
5. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10223. — P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. — 2020. — V. 323. — №. 11. — P. 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10229. — P. 1054-1062.
8. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2020. — V. 18. — №. 4. — P. 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
9. Lippi G., Favaloro E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis // *Thrombosis and haemostasis*. — 2020. — V. 120. — №. 05. — P. 876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
10. The COVID-19 SuB-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients ; April 17, 2020. URL: <https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>
11. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. — 2020 — V. 506. — P. 145-148.
12. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. — 2020. — V. 395. — №. 10223. — P. 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
13. World Health Organization et al. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. — World Health Organization, 2020. — №. WHO/nCoV/Clinical/2020.2.
14. Kitchens C. S. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC) // *ASH Education Program Book*. — 2009. — V. 2009. — №. 1. — P. 240-246. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.240.
15. Klok F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis // *Thrombosis research*. — 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
16. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. University of Liverpool; 2020. URL: <https://covid19-druginteractions.org/>.