

DOI: 10.33741/0435-1991.42.10

ЗМІНИ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

Кубарова В. О., Горяїнова Н. В., Бурнаєва С. В.,
Вознюк В. П., Куявович Б. М.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ Україна

Резюме

Вступ. Відомо, що у пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою спостерігається протромботичний та гіперкоагуляційний стани, проте потенційні довгострокові зміни в системі гемостазу не вивчені. Після одужання, у багатьох хворих, які перенесли COVID-19, досить часто спостерігаються гемостазиологічні порушення протягом 27–49 тижнів. Найчастіше хворі звертаються до лікаря у зв'язку з тим, що у них виникають кровотечі, різноманітні шкірні крововиливи та тромбози. При ретельному обстеженні у таких пацієнтів виявляються порушення в системі гемостазу, що може бути причиною розвитку постковідного синдрому із SARS-CoV-2-асоційованою ендотеліальною дисфункцією та мікроангіопатією.

Мета. Дослідити зміни показників системи гемостазу у хворих, що перенесли COVID-19, для виявлення діагностичних критеріїв підтвердження постковідного синдрому.

Матеріали і методи. Обстежено 45 хворих, які перенесли COVID-19 (серед них 25 жінок та 20 чоловіків, хворі віком від 18 до 82 років). Діагноз у всіх пацієнтів, котрі були включені в дослідження, було підтверджено методом ПЛР. Для оцінки стану гемостазу визначали показники D-димеру, фібриногену, протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ) та активований частковий час тромбoplastину (АЧТЧ) в плазмі крові хворих.

Результати. В результаті аналізу клінічних проявів у хворих, які перенесли COVID-19, частіше реєструвалися тромботичні ускладнення, ніж геморагічні. У 16 пацієнтів з геморагічними ускладненнями було виявлено зміни в первинній ланці гемостазу, показники плазматичного гемостазу були в межах референтного інтервалу. Встановлено, що у переважної більшості пацієнтів виявлено підвищення показників D-димеру (у 37 хворих), складаючи у середньому $(1,48 \pm 0,9)$ мкг/мл. У 8 хворих D-димер визначався у межах норми $((0,41 \pm 0,1)$ мкг/мл), незважаючи на наявність клінічних проявів порушень в системі гемостазу. Підвищення значень фібриногену (від 360 мг/дл до 673 мг/дл) констатовано у 39 пацієнтів, що в середньому становило $(526,5 \pm 10,9)$ мг/дл. Крім того, АЧТЧ був збільшений у 5 пацієнтів (від 35,7 до 37,0 с), ПЧ – у 7 осіб (від 16,6 до 18,2 с). Ізольоване збільшення кількості D-димеру і фібриногену без істотних

змін ПЧ і АЧТТ через 6 місяців і більше після перенесеного COVID-19, за умови виключення у таких пацієнтів онкологічних захворювань та будь-яких запальних процесів, можна віднести до ознак постковідного синдрому.

Висновки. Зміни системи гемостазу, що виявлялися в період захворювання COVID-19, можуть зберігатися 12 місяців і більше після одужання. У пацієнтів після перенесеного COVID-19 гемостазіологічні порушення можуть вперше виявлятися через тривалий час (12 місяців і пізніше). Протромботичні зміни в системі гемостазу реєструються частіше, ніж гіпокоагуляційні, та можуть призводити до загрозливих тромботичних ускладнень у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Важкість перенесеного COVID-19 у гострому періоді не завжди корелює з виявленими гемостазіологічними порушеннями. Показники D-димер і фібриноген являються важливими критеріями для діагностики або підтвердження постковідного синдрому. Контроль рівня ПЧ, АЧТТ та ТЧ є необхідним для пацієнтів, які перенесли COVID-19 для диференціації інших патологій.

Ключові слова: COVID-19, D-димер, тромбоз, фібриноген.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

CHANGES IN HEMOSTASIS IN PATIENTS WHO HAD COVID-19

Kubarova V. O., Goriainova N. V., Burnaeva S. V.,
Vozniuk V. P., Kuivavoych B. M.

SI "Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. It is known that patients with acute coronavirus disease have prothrombotic and hypercoagulable complications, but potential long-term changes in the hemostasis system have not been studied. Despite the recovery, many patients who have suffered from COVID-19 often have hemostasiological disorders during 27–49 weeks. Usually, patients turn to a hematologist because of bleeding, various skin hemorrhages, and thrombosis. A thorough examination of such patients reveals disorders in the hemostasis system, which may develop during post-covid syndrome such as SARS-CoV-2-associated endothelial dysfunction and microangiopathy.

Aim. To investigate changes in hemostasis system parameters in patients with COVID-19 to identify diagnostic criteria for confirming post-covid syndrome.

Materials and methods. 45 patients were examined in the post-covid period (among them 25 women and 20 men, patients aged 18 to 82). The diagnosis in all patients included in the study was confirmed by the PCR method. D-dimer, fibrinogen,

prothrombin time (PT), thrombin time (TT), and activated partial thromboplastin time (APTT) in the blood plasma of patients were determined to assess the state of hemostasis.

Results. The analysis of the data of the examined patients indicates that thrombotic complications were more often registered than hemorrhagic complications. 16 patients with hemorrhagic complications had changes in the primary link of hemostasis, and plasma hemostasis indicators were within the reference interval. It was established that the majority of patients had an increase in D-dimer levels (in 37 patients), amounting to an average of $(1.48 \pm 0.9) \mu\text{g/ml}$. In 8 patients, D-dimer was within the normal range $((0.41 \pm 0.1) \mu\text{g/ml})$, despite clinical manifestations of disorders in the hemostasis system. An increase in fibrinogen values (from 360 mg/dL to 673 mg/dL) was in 39 patients, which was $(526.5 \pm 10.9) \text{ mg/dL}$ on average. In addition, APTT was increased in 5 patients (from 35.7 to 37.0 s), and PT – in 7 people (from 16.6 to 18.2 s). An isolated increase of D-dimer and fibrinogen without significant changes in PT and APTT after six months or more after COVID-19 in patients without oncology and other inflammation processes can be signs of the post-covid syndrome.

Conclusions. Changes in the hemostasis system that appeared during acute COVID-19 can persist for 12 months or more after recovery. Hemostasiological disorders may be detected for the first time after a long time (12 months or later) in patients suffering from COVID-19. Prothrombotic changes in the hemostasis system are registered more often than hypocoagulable and can lead to threatening thrombotic complications in patients who have suffered from COVID-19. The severity of acute period COVID-19 does not always correlate with the detected hemostasiological disorders. Indicators of D-dimer and fibrinogen are important measures for diagnosis or confirmation of post-covid syndrome. Control of PT, APTT, and TT is necessary for patients who have suffered from COVID-19 to differentiate other pathologies.

Keywords: COVID-19, D-dimer, thrombosis, fibrinogen.

Competing interests: the authors declare no conflict of interests in relation to this article.

Financing resources: research had no industry funding.

Вступ

Відомо, що у пацієнтів у гострому періоді COVID-19 дуже часто спостерігається порушення гемостазу з переважанням протромботичного стану. Ретельне спостереження за хворими на COVID-19 після перенесеного захворювання показало, що у багатьох із них спостерігалися зміни в результатах лабораторних досліджень системи згортання крові, які нагадують інші системні коагулопатії, наприклад дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) або тромботичні мікроангіопатії (ТМА) [1]. Виявилося, що COVID-19-асоційована коагулопатія (САС) у той же час має ознаки, що відрізняють її як від ДВЗ, так і від ТМА [2].

Було звернено увагу на тромботичні ускладнення в легеневому кровообігу, які отримали назву легеневої інтраваскулярної коагуляції або легеневої інтраваскулярної коагулопатії [3, 4], що знайшло своє відображення в лабораторних дослідженнях зі збільшенням D-димеру і нерідко корелює з тяжкістю та наслідками захворювання. Поширені тести на згортання, такі як протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ) та активований частковий час тромбопластину (АЧТЧ) виявили відсутність вагомого зростання цих показників при нормальній або підвищеній концентрації фібриногену. При цьому кількість венозних та артеріальних тромботичних ускладнень після перенесеного COVID-19, як доведено багатьма дослідниками, збільшується [5].

Найбільш характерним відхиленням від норми, за результатами лабораторних досліджень гемостазу у пацієнтів із гострим та перенесеним COVID-19, є підвищена концентрація D-димеру. Під час дослідження, проведеного в Китаї, підвищена концентрація D-димеру була виявлена у 260 з 560 (46%) пацієнтів із COVID-19 [6]. У ході іншого дослідження середня концентрація D-димеру була нижчою (0,61 мкг/мл; діапазон 0,35–1,29; норма: <0,50 мкг/мл) у хворих, інфікованих SARS-CoV-2, які згодом одужали, в порівнянні з тими, у кого хвороба призвела до смерті (2,12 мкг/мл; 0,77–5,27) [7]. У наступному дослідженні китайські автори показали, що у пацієнтів, заражених SARS-CoV-2, які потребували госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії (БІТ), медіана концентрації D-димеру була статистично значущо вищою (2,4 мг/л; 0,6–14,4), ніж у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які не вимагали госпіталізації у БІТ (0,5 мг/л; 0,3–0,8; $p=0,0042$) [8]. У ретроспективному когортному дослідженні пацієнтів із COVID-19, які потребували госпіталізації, китайські автори виявили, що концентрація D-димеру >1 мг/л на момент госпіталізації асоціювалася з 18-кратним збільшенням ризику смерті (95% ДІ: 2,6–128,6; $p=0,0033$) [10]. Підвищене значення D-димеру при госпіталізації є предиктором як тяжкості перебігу COVID-19 [10, 11], так і смертності [9, 12, 13].

Зміни в системі згортання крові та клінічні ознаки, що спостерігаються при коагулопатії, пов'язаній з COVID-19, відрізняються від ДВЗ-синдрому. ДВЗ-синдром може ускладнити перебіг хвороби з зареєстрованою частотою 71,4% у тих, хто не вижив, порівняно з лише 0,6% тих, хто вижив [9]. Порушення гемостазу від COVID-19 значно відрізняється від ДВЗ-синдрому та інших септичних патологій. ДВЗ-синдром переважно проявляється генералізованим порушенням коагуляції та проявів кровотечі, САС має специфічні зміни в цих параметрах

згортання, які відрізняються від ДВЗ-синдрому. Деякі дослідження повідомляли про легке подовження ПЧ у пацієнтів з тяжкою формою захворювання, що далі не досліджувалося [9, 10]. Значення АЧТЧ не корелювали з тяжкістю захворювання в більшості досліджень, але не було встановлено кореляції між тяжкістю і наслідками захворювання.

Незважаючи на повне одужання від COVID-19, деякі пацієнти продовжують відчувати проблеми зі здоров'ям ще тривалий час. Наслідки перенесеної коронавірусної хвороби, за яких у пацієнта зберігається патологічний стан називають постковідним синдромом [14].

Згідно з визначенням BOOЗ, постковідний синдром – це стан після COVID-19, що виникає у людей із ймовірно або підтверджено перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, який зазвичай проявляється через 3 місяці від початку COVID-19 симптомами, які неможливо пояснити іншими причинами, та триває щонайменше 2 місяці [14].

Відомо, що у пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою спостерігається протромботичний та гіперкоагуляційний стани, проте потенційні довгострокові зміни в системі гемостазу не вивчені. Після одужання, у багатьох хворих, які перенесли COVID-19, досить часто спостерігаються гемостазіологічні порушення протягом 27–49 тижнів [15]. Найчастіше хворі звертаються до лікаря у зв'язку з тим, що у них виникають кровотечі, різноманітні шкірні крововиливи та тромбози. При ретельному обстеженні у таких пацієнтів виявляються порушення в системі гемостазу, що може бути причиною розвитку постковідного синдрому із SARS-CoV-2-асоційованою ендотеліальною дисфункцією та мікроангіопатією. Дослідження в цьому напрямку тривають і тому це питання потребує подальшого вивчення.

Мета. Дослідити зміни показників системи гемостазу у хворих, що перенесли COVID-19, для виявлення діагностичних критеріїв підтвердження постковідного синдрому.

Матеріали і методи

У дослідження увійшло 45 хворих, які перенесли COVID-19, з підтвердженням виявленням РНК SARS-CoV-2, котрі звернулися за консультацією у відділення клінічної гемостазіології ДУ «ІГТ НАМН України», серед них було 25 жінок і 20 чоловіків віком від 18 до 82 років. Усі пацієнти були ознайомлені з метою, основними положеннями, дизайном та процедурою дослідження, своїми правами та нормативними вимогами і надали письмово оформлену інформовану згоду, схвалену комітетом з медичної етики. Ступінь тяжкості перенесеного

коронавірусного захворювання оцінювався анамнестично відповідно до наказу МОЗ України від 27.10.2020 № 2438.

Для оцінки стану гемостазу на момент звернення у ДУ «ІГТ НАМН України» визначали показники фібриногену за Клаусом, ПЧ, ТЧ та АЧТЧ в плазмі крові хворих стандартними клотінговими методиками. D-димер – стандартним методом ІФА з використанням моноклональних антитіл.

Пацієнти були розподілені на три групи. 1 група – хворі, які перенесли COVID-19 від 1 до 6 місяців потому, 2 група – хворі через 6–12 місяців після захворювання, 3 група – через 12 місяців і більше після COVID-19.

Статистична обробка виконувалася з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6.0.

Результати та їх обговорення

Демографічні характеристики обстежених пацієнтів представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих за статтю та віком

Вік, років Стать	До 40	40–60	Після 60	Всього, n
Чоловіки, n (%)	5 (11,1%)	7 (15,5%)	8 (17,7%)	20 (44,4%)
Жінки, n (%)	9 (20%)	7 (15,6%)	9 (20%)	25 (55,6%)
Разом, n (%)	14 (31,1%)	14 (31,1%)	17 (37,8%)	45 (100%)

Як свідчать дані, представлені у таблиці 1, гемостазіологічні порушення у пацієнтів, які перенесли COVID-19 в анамнезі, найчастіше спостерігалися у жінок (25 (55,6%) випадків проти 20 (44,4%) у чоловіків) та у осіб, старших за 40 років (серед них 15 (33,3%) чоловіків та 16 жінок (35,6%)).

Аналізуючи анамнестичні дані було встановлено, що безсимптомний чи легкий перебіг COVID-19 спостерігався у 12 (26%) хворих (8 жінок та 4 чоловіків). Ці пацієнти лікувалися амбулаторно і у гострому періоді не обстежувалися на наявність порушень в системі гемостазу. 23 (51%) пацієнти мали перебіг захворювання середнього ступеня тяжкості (серед них 12 жінок і 11 чоловіків), але лише у 17 з них було виявлено підвищення D-димеру на момент лікування. COVID-19 з тяжким перебігом перенесли 10 (23%) хворих (5 жінок і 5 чоловіків), у кожного з них у гострому періоді захворювання були виявлені ті чи інші порушення в системі гемостазу (табл. 2).

Таблиця 2. Тяжкість перебігу захворювання COVID-19
та розподіл за статтю та віком

Тяжкість перебігу коронавірусного захворювання	Безсимптомний чи легкий перебіг	Середнього ступеня тяжкості	Тяжкий перебіг
Кількість пацієнтів, n (%)	12 (26,6%)	23 (51,1%)	10 (22,2%)
<40 років, n (%)	6 (13,3%)	6 (13,3%)	4 (8,9%)
>40 років, n (%)	6 (13,3%)	17 (37,8%)	6 (13,3%)
Стать:			
Жінки, n (%)	8 (17,8%)	12 (26,7%)	5 (11,1%)
Чоловіки, n (%)	4 (8,9%)	11 (24,4%)	5 (11,1%)

Основними скаргами були шкірні крововиливи, тромбози венозних та/або артеріальних судин, носові кровотечі, маткові кровотечі. У багатьох пацієнтів спостерігалися по декілька перелічених клінічних проявів, наприклад, носові та маткові кровотечі у жінок супроводжувалися наявністю шкірних крововиливів. Слід зазначити, що у 10 пацієнтів порушення в системі гемостазу були виявлені випадково при обстеженні, призначеному сімейним лікарем (табл. 3).

Таблиця 3. Клінічні прояви у пацієнтів, що перенесли COVID-19

Скарги або клінічні прояви	I група* n=17	II група** n=20	III група*** n=8
Носові кровотечі	3	5	2
Маткові кровотечі	2	3	1
Шкірні мікроангіопатії	9	13	5
Тромбоз венозних судин	1	3	1
Тромбоз артеріальних судин	1	1	0
Гіперкоагуляційний синдром	3	5	2

Примітки: * – 1–6 місяців після перенесеного COVID-19, ** – 6–12 місяців після перенесеного COVID-19, *** – 12 і більше місяців після перенесеного COVID-19

В результаті аналізу клінічних проявів у хворих, які перенесли COVID-19, частіше реєструвалися тромботичні ускладнення, ніж геморагічні. В I групі тромботичні ускладнення зустрічалися в 2,2 рази частіше, ніж геморагічні. У хворих, які перенесли COVID-19 6–12 місяців тому, тромботичні ускладнення спостерігалися в 2,1 рази частіше. У

хворих, які перенесли COVID-19 більше року тому – в 2 рази частіше. У 16 пацієнтів з геморагічними ускладненнями було виявлено зміни в первинній ланці гемостазу, показники плазматичного гемостазу були в межах референтного інтервалу. Достовірних відхилень між показниками в групах дослідження статистично не доведено, тому середні показники гемостазіограми, що спостерігалися у пацієнтів, які перенесли COVID-19, представлені сумарно в таблиці 4.

Таблиця 4. Відхилення показників коагулограми у пацієнтів, які перенесли COVID-19

Показники коагулограми Кількість пацієнтів	Середні значення (M±m)	Референтні значення
D-димер n=37	(1,48±0,4) мкг/мл	<0,55 мкг/мл
Фібриноген n=39	(526,5±10,9) мг/дл	180–350 мг/дл
АЧТЧ n=5	(27,9±0,7) с	24,3–35,0 с
ТЧ n=7	(12,9±0,5) с	11,0–17,8 с
ПЧ n=7	(12,8±0,3) с	12,7–16,3 с

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у переважної більшості пацієнтів виявлено підвищення показників D-димеру (у 37 хворих), складаючи у середньому (1,48±0,90) мкг/мл. У 8 хворих D-димер визначався у межах норми ((0,41±0,10) мкг/мл), незважаючи на наявність клінічних проявів порушень в системі гемостазу.

При подальшому обстеженні у пацієнтів з нормальними рівнями D-димеру було виявлено підвищення фібриногену. Загалом підвищення значень фібриногену (від 360 мг/дл до 673 мг/дл) констатовано у 39 пацієнтів, що в середньому становило (526,5±100,9) мг/дл.

Крім того, АЧТЧ був збільшений у 5 пацієнтів (від 35,7 до 37,0 с), ПЧ – у 7 осіб (від 16,6 до 18,2 с). Це може бути обумовлене приєднанням супутніх захворювань та потребує подальшої диференційної діагностики.

Статистично істотних відмінностей досліджуваних показників між трьома групами пацієнтів не виявлено.

У нашому дослідженні достовірно доведено, що у деяких пацієнтів через тривалий час після перенесеного COVID-19 спостерігаються збільшення показників D-димеру і фібриногену при збереженні нормальних значень АЧТЧ і ПЧ, що, в більшості випадків, є характерним також і для гострого періоду COVID-19.

На нашу думку, ізольоване збільшення кількості D-димеру і фібриногену без істотних змін ПЧ і АЧТЧ через 6 місяців і більше після перенесеного COVID-19, за умови виключення у таких пацієнтів онкологічних захворювань та будь-яких запальних процесів, можна віднести до ознак постковідного синдрому. При коморбідній патології діагностичний пошук ускладнюється.

Це підтверджується тим, що 27 пацієнтів із 45, які увійшли у наше дослідження, мали шкірну форму мікроангіопатії, що не пов'язана з іншими системними захворюваннями. Такі мікротромботичні явища можна розцінювати як прояви специфічного вірусного аутоімунного ураження ендотелію – ендотеліїту, який є характерним для COVID-19 і постковідного синдрому внаслідок відкладання фібрину на стінках судин капілярного русла.

Ми вважаємо, що при невизначених скаргах, втомі, болях різної локалізації, невмотивованою слабкістю і т. д. у пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, маркери фібриногену і D-димеру можуть слугувати діагностичними критеріями постковідного синдрому. Це пояснюється тим, що збудник інфекції провокує запалення внутрішньої оболонки кровоносних судин і призводить до порушень у системі згортання крові. Хронічна тромбоангіопатія спричиняє порушення в роботі найбільш кровопостачальних органів: головний мозок, щитовидна залоза, серце, надниркові залози, нирки, статеві залози тощо, а це, в свою чергу, призводить до виникнення у пацієнтів різноманітних скарг.

Таким чином, незважаючи на те, що дослідження в цьому напрямку нами продовжуються, вже стає очевидним, що SARS-CoV-2 змінює гемостатичний потенціал не лише у гострому періоді, а й через тривалий час після одужання.

Висновки

1. Зміни системи гемостазу, що виявлялися в період захворювання COVID-19, можуть зберігатися 12 місяців і більше після одужання.

2. У пацієнтів після перенесеного COVID-19 гемостазіологічні порушення можуть вперше виявлятися через тривалий час (12 місяців і пізніше).

3. Протромботичні зміни в системі гемостазу реєструються частіше, ніж гіпокоагуляційні, та можуть призводити до загрозливих тромботичних ускладнень у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

4. Важкість перенесеного COVID-19 у гострому періоді не завжди корелює з виявленими гемостазіологічними порушеннями.

5. Показники D-димеру і фібриногену являються важливими критеріями для діагностики або підтвердження постковідного синдрому.

6. Контроль рівня ПЧ, АЧТЧ та ТЧ є необхідним для пацієнтів, які перенесли COVID-19 для диференціації інших патологій.

Література

References

1. Iba T., Levy J.H., Levi M. і співавт.: Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Crit. Care Med., 2020; doi: 10.1097/CCM.0 000 000 000 004 458
1. Iba T., Levy J.H., Levi M. і співавт.: Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Crit. Care Med., 2020; doi: 10.1097/CCM.0 000 000 000 004 458
2. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H.: Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID 19. Lancet Haematol., 2020; 7: e438–e440
2. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H.: Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID 19. Lancet Haematol., 2020; 7: e438–e440
3. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. і співавт.: Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID 19. J. Thromb. Haemost., 2020; doi: 10.1111/jth.14 888
3. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. і співавт.: Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID 19. J. Thromb. Haemost., 2020; doi: 10.1111/jth.14 888
4. Burcu Belen Apak F., Sarılioğlu F.: Pulmonary intravascular coagulation in COVID 19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. J. Thromb. Thrombolysis, 2020; doi: 10.1007/s11 239 020 02 129 0
4. Burcu Belen Apak F., Sarılioğlu F.: Pulmonary intravascular coagulation in COVID 19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. J. Thromb. Thrombolysis, 2020; doi: 10.1007/s11 239 020 02 129 0
5. Jenneke Leentjens, Thijs F van Haaps і співавт.: COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. PMID: 33930350 PMCID: PMC8078884 doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8
5. Jenneke Leentjens, Thijs F van Haaps і співавт.: COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year. PMID: 33930350 PMCID: PMC8078884 doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8
6. Guan W., Ni Z., Yu Hu Y. і співавт.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med., 2020; 382: 1708–1720
6. Guan W., Ni Z., Yu Hu Y. і співавт.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med., 2020; 382: 1708–1720

7. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18: 844–847.
8. Huang C., Wang Y., Li X. і співавт.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497–506.
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323: 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 doi: 10.1111/jth.14859.10.1111/jth.14859
14. Syndrome Venu Chippa, Abdul Alem, Fatima Anjum Post Acute Coro-
7. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z.: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18: 844–847.
8. Huang C., Wang Y., Li X. і співавт.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497–506.
9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 844–847. doi: 10.1111/jth.14768
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323: 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
13. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 doi: 10.1111/jth.14859.10.1111/jth.14859
14. Syndrome Venu Chippa, Abdul Alem, Fatima Anjum Post Acute Coro-

navirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2023 Feb 3. PMID: 34033370 Bookshelf ID: NBK570608

15. Rochelle Knight, Venexia Walker, Hoda Abbasizanjani, Fatemeh Torabi, Efosa Omigie at al.: Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. Circulation. 2022;146:892–906
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785>

navirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.2023 Feb 3. PMID: 34033370 Bookshelf ID: NBK570608

15. Rochelle Knight, Venexia Walker, Hoda Abbasizanjani, Fatemeh Torabi, Efosa Omigie at al.: Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. Circulation. 2022;146:892–906
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785>

Стаття надійшла 20.03.2023 р.
Контакти: tinkasanna@gmail.com