

Реакція маркерів коагулопатії у пацієнтів із переломами довгих кісток на тлі COVID-19

С. О. Гур'єв¹, С. Д. Хіміч², А. В. Макогончук², Є. О. Скобенко³

¹Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Київ,

²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,

³Центр інноваційних медичних технологій НАН України, м. Київ

Реферат

Мета. Вивчення динаміки рівня діагностичного маркера Д-димеру для характеристики перебігу COVID-19 та ранньої діагностики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із переломами довгих кісток.

Матеріали і методи. Для виконання завдань дослідження сформовано його ретроспективний масив у складі 289 пацієнтів із переломами кісток скелета, що лікувались у Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги з березня 2020 по лютий 2021 року. До основної групи були включені 157 пацієнтів із переломами кісток скелета на тлі COVID-19, до контрольної групи – 132 пацієнти з переломами кісток скелета без COVID-19.

Результати. На 1-шу добу лікування у 45,9% пацієнтів основної групи рівні Д-димеру були високі, у той час як серед пацієнтів контрольної групи такі результати реєструвались у більше ніж 4 рази рідше. Вкрай високі показники Д-димеру спостерігали у 26,0% пацієнтів основної групи, а в контрольній групі таких пацієнтів не було виявлено. На 3-тю добу лікування у 53,5% пацієнтів основної групи визначено високий рівень Д-димеру, що було у 5,5 разу частіше, ніж у контрольній групі. Вкрай високі рівні Д-димеру спостерігали у 26,7% пацієнтів основної групи і не спостерігали в контрольній групі. На 10-ту добу лікування нормальний та субнормальний рівні Д-димеру визначено у 44,0% пацієнтів основної групи, однак це більше ніж удвічі рідше, ніж у контрольній групі. Високий рівень Д-димеру мали 49,0% пацієнтів основної групи і лише 3,0% пацієнтів контрольної групи.

Висновки. Початкові рівні Д-димеру мають прогностичну цінність для виявлення тромбоемболічних ускладнень у найбільш ранні терміни. Пікові значення Д-димеру визначаються на 3-тю добу лікування і мають тенденцію до зниження на 10-ту добу. Високі рівні Д-димеру у пацієнтів із переломами довгих кісток на тлі COVID-19 мають значення несприятливого прогностичного фактора, однак ця теза потребує додаткових досліджень.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм; ускладнення; діагностика; політравма; COVID-19; переломи; лікування.

Тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2) спричинив коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19), епідемічний спалах якої в м. Ухань (Китай) швидко переріс у пандемію, коли мільйони людей інфікувались цим вірусом та мільярди людей були змушені дотримуватися заходів соціального дистанціювання. На сьогодні опубліковано численні клінічні й епідеміологічні дані щодо COVID-19, а також оцінено фактори ризику несприятливих результатів лікування та прогнозу перебігу цього захворювання [1]. Одне з тяжких ускладнень у хворих із COVID-19 – розвиток венозної та артеріальної тромбоемболії. Венозну тромбоемболію вперше було зареєстровано у 30% пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії у Китаї та Нідерландах [2]. У тяжкохворих із COVID-19 у США, Італії та Франції виникали тромбоз внутрішньовенних катетерів та оклюзійні явища артеріальних судин, включаючи гострий інфаркт міокарда, гостру ішемію нижніх кінцівок та інсульт [3]. А. Kollias і співавтори [4] виявили, що частота тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів із COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії коливається від 0 до 54%.

Д-димер – це продукт розпаду фібрину, він містить два поєднаних Д-фрагменти білка фібріногену (звідси й на-

зва «димер»), які присутні у крові після руйнування тромбу (процес фібринолізу), його широко використовують для діагностики (виключення) венозного тромбозу. Крім того, відомо, що Д-димер має прогностичну цінність при різних патологіях, включаючи рак та серцево-судинні захворювання. Коли почалася епідемія COVID-19, спричинена SARS-CoV-2, з'ясувалось, що існує високий корелятивний зв'язок між захворюваністю на цю інфекцію і розповсюдженістю тромбоемболічних ускладнень. Деякі автори вказали на необхідність своєчасної діагностики тромбоемболічних ускладнень при COVID-19, особливо у пацієнтів із переломами довгих кісток. Однак діагностика ускладнень при COVID-19 може бути утруднена через тривалий перебіг захворювання, під час якого лікувальні маніпуляції, такі як подача кисню та інтубація, маскують ознаки та симптоми коагулопатії. Поява та розвиток ускладнень у пацієнтів, інфікованих COVID-19, тим паче з переломами кінцівок, порушенням рухової активності – об'єктивний процес.

Мета дослідження: визначення динаміки рівня діагностичного маркера Д-димеру для характеристики перебігу COVID-19 та ранньої діагностики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із переломами довгих кісток.

Матеріали і методи дослідження

У цьому ретроспективному дослідженні взяли участь 289 пацієнтів із переломами кісток скелета, що лікувались у Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги з березня 2020 по лютий 2021 року, яких було розподілено на дві групи: основну та контрольну. До основної групи включили 157 (54,3%) пацієнтів із переломами кісток скелета на тлі COVID, до контрольної групи – 132 (45,7%) пацієнти з переломами кісток скелета без COVID – 19.

В основній групі чоловіків було 88 (56,1%), жінок – 69 (43,9%). Середній вік пацієнтів основної групи становив $(52,1 \pm 8,8)$ року. У контрольній групі чоловіків було 82 (62,1%), жінок – 50 (37,9%).

Для якісної діагностики реакції Д-димеру у пацієнтів із переломами довгих кісток на тлі COVID-19 досліджено його рівні на 1–шу, 3–тю та 10–ту добу лікування.

Статистичне опрацювання даних виконано за допомогою непараметричної методики. Враховуючи численність ознак, що аналізувалися, та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників, для коректного порівняння обрано методику обрахування коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, запропоновану К. Пірсоном. Протокол та матеріали дослідження розглянуто і схвалено локальним комітетом із біоетики при Українському науково-практичному центрі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України (протокол засідання № 4 від 16.10.2023). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду пацієнтів.

Результати

Найчастіше в основній групі зустрічались пацієнти з рівнем Д-димеру 1001 – 1500 нг/мл, їх було 30,6%, і вони займали перше рангове місце у розподілі (табл. 1). У контрольній групі подібний рівень Д-димеру спостеріга-

ли у 10,6% пацієнтів, що майже утричі рідше, ніж в основній групі, і вони перебували на третьому ранговому місці. У 17,8% пацієнтів основної групи визначено субнормальний рівень Д-димеру – 501 – 1000 нг/мл, і вони зайняли друге рангове місце. У контрольній групі подібних пацієнтів було майже удвічі більше – 34,1%, і вони також зайняли друге рангове місце.

У 15,3% пацієнтів основної групи рівні Д-димеру підвищувались до 1501 – 2000 нг/мл. Пацієнти з таким підвищенням рівня Д-димеру в основній групі займали у ранговому розподілі третє місце. У контрольній групі пацієнти з подібним рівнем Д-димеру зустрічались дуже рідко, їх було лише 0,7%, і вони займали четверте рангове місце. На четвертому ранговому місці в основній групі перебували пацієнти з рівнем Д-димеру 2001 – 2500 нг/мл. Такі рівні Д-димеру спостерігали у 14,0% пацієнтів. У контрольній групі подібне підвищення рівня Д-димеру не було виявлено.

Нормальний рівень Д-димеру був виявлений у 9,5% пацієнтів основної групи, і вони зайняли п'яте рангове місце. У контрольній групі пацієнтів із нормальним рівнем Д-димеру було 54,5%, що більш як у 5 разів перевищувало відповідний показник в основній групі та визначило для них перше рангове місце. Шосте рангове місце в основній групі займали пацієнти з рівнем Д-димеру 2501 – 3000 нг/мл, вони становили 6,4%. У контрольній групі пацієнтів із подібним рівнем Д-димеру не було виявлено. Високе підвищення рівня Д-димеру спостерігали у 4,4% пацієнтів основної групи. Відповідно до рангового розподілу вони зайняли сьоме рангове місце. У контрольній групі пацієнтів із таким рівнем Д-димеру не було виявлено. В основній групі спостерігали критичне підвищення рівня Д-димеру: від 3501 до 4000 нг/мл у 1 (0,6%) і більше 4000 нг/мл так само у 1 (0,6%) пацієнта. Такі показники рівня Д-димеру визначили для цих пацієнтів останнє восьме рангове місце. У контрольній групі пацієнтів із критичним підвищенням рівня Д-димеру не було виявлено.

Таблиця 1. Рівні Д-димеру у крові пацієнтів досліджуваних груп на 1–шу добу лікування

Рівень Д-димеру, нг/мл	Група пацієнтів					
	основна		ранг	контрольна		ранг
	абс.	%		абс.	%	
0 – 500	15	9,5	5	72	54,5	1
501 – 1000	28	17,8	2	45	34,1	2
1001 – 1500	47	30,6	1	14	10,6	3
1501 – 2000	26	15,3	3	1	0,7	4
2001 – 2500	22	14,0	4	–	–	–
2501 – 3000	10	6,4	6	–	–	–
3001 – 3500	7	4,4	7	–	–	–
3501 – 4000	1	0,6	8	–	–	–
> 4000	1	0,6	8	–	–	–
Усього ...	157	100,0	–	132	100,0	–

Таблиця 2. Рівні Д-димеру у крові пацієнтів досліджуваних груп на 3-тю добу лікування

Рівень Д-димеру, нг/мл	Група пацієнтів				
	основна		ранг	контрольна	
	абс.	%		абс.	%
0 – 500	19	12,2	4	87	65,9
501 – 1000	12	7,6	5	32	24,2
1001 – 1500	55	35,0	1	13	9,8
1501 – 2000	29	18,5	2	–	–
2001 – 2500	24	15,3	3	–	–
2501 – 3000	17	10,8	6	–	–
3001 – 3500	1	0,6	7	–	–
3501 – 4000	–	–	–	–	–
> 4000	–	–	–	–	–
Усього ...	157	100,0	–	132	100,0

Таблиця 3. Рівні Д-димеру у крові пацієнтів досліджуваних груп на 10-ту добу лікування

Рівень Д-димеру, нг/мл	Група пацієнтів				
	основна		ранг	контрольна	
	абс.	%		абс.	%
0 – 500	32	20,4	3	114	86,4
501 – 1000	37	23,6	2	14	10,6
1001 – 1500	53	33,7	1	4	3,0
1501 – 2000	24	15,3	4	–	–
2001 – 2500	7	4,5	5	–	–
2501 – 3000	5	3,2	6	–	–
3001 – 3500	–	–	–	–	–
3501 – 4000	–	–	–	–	–
> 4000	–	–	–	–	–
Усього ...	157	100,0	–	132	100,0

Статистичний аналіз даних показав, що між досліджуваними ознаками існує позитивний, помірної сили зв'язок, а вказані положення перебувають у межах поля вірогідності: $\chi^2 17,34 \geq \chi^2_{st} 15,5$ ($p \leq 0,05$).

На 3-тю добу лікування у пацієнтів основної групи найчастіше виявляли рівні Д-димеру 1001 – 1500 нг/мл (табл. 2). Показник Д-димеру в цих межах реєстрували у 35,0% пацієнтів основної групи. Саме ці пацієнти займали перше рангове місце в основній групі. У контрольній групі пацієнтів із рівнем Д-димеру 1001 – 1500 нг/мл було лише 9,8%, що у 3,5 разу менше, ніж в основній групі. У ранговому розподілі в контрольній групі ці пацієнти займали третє рангове місце. У 18,5% пацієнтів основної групи рівень Д-димеру був підвищений до 2000 нг/мл, вони займали друге рангове місце. У контрольній групі пацієнтів з подібним рівнем Д-димеру не було виявлено.

На третьому ранговому місці перебували пацієнти з рівнями Д-димеру у межах 2001 – 2500 нг/мл. Такий по-

казник Д-димеру був виявлений у 15,3% пацієнтів основної групи. У контрольній групі подібних пацієнтів не виявлено. Нормальний показник Д-димеру спостерігали у 12,2% пацієнтів основної групи. У ранговому розподілі ці пацієнти займали четверте рангове місце. У контрольній групі нормальний рівень Д-димеру спостерігали у 65,9% пацієнтів, що було більше ніж у 5 разів частіше, ніж в основній групі, та визначило для цих пацієнтів перше місце у ранговому розподілі. Субнормальний рівень Д-димеру мали 7,6% пацієнтів основної групи. Саме ці пацієнти займали п'яте рангове місце в основній групі. Такий рівень Д-димеру був виявлений у 24,2% пацієнтів контрольної групи, що було більше ніж утричі частіше, ніж в основній групі. Пацієнти з субнормальним рівнем Д-димеру в контрольній групі займали друге рангове місце. Шосте рангове місце в основній групі займали пацієнти з високим рівнем Д-димеру – до 3000 нг/мл. У 10,8% пацієнтів основної групи спостерігали такий рівень Д-димеру. У

контрольній групі пацієнтів із подібним рівнем Д-димеру не було виявлено. У 1 (0,6%) пацієнта основної групи було виявлено вкрай високий показник Д-димеру – до 3500 нг/мл. Цей пацієнт перебував на останньому сьомому ранговому місці.

Згідно із статистичним аналізом даних між цими ознаками існує позитивний, слабкий зв'язок, а вказані положення перебувають у межах поля вірогідності: $\chi^2 15,1 \geq \chi^2_{st} 12,4$ ($p \leq 0,05$).

Аналіз показників Д-димеру на 10-ту добу лікування (табл. 3) показав такі особливості розподілу пацієнтів. В основній групі було найбільше пацієнтів із показником Д-димеру на рівні 1001 – 1500 нг/мл. Такий підвищений рівень Д-димеру був виявлений у 33,7% пацієнтів цієї групи. Відповідно до рангового розподілу в основній групі для них визначено перше місце. У контрольній групі пацієнтів із подібним рівнем Д-димеру також виявляли, однак їх було лише 3,0%, що у 11 разів менше, ніж в основній групі. У контрольній групі пацієнти з підвищеним рівнем Д-димеру займали останнє третє рангове місце.

У 23,6% пацієнтів основної групи на 10-ту добу лікування спостерігали субнормальні рівні Д-димеру, і вони займали друге рангове місце. У контрольній групі у 10,6% пацієнтів також реєстрували субнормальний рівень Д-димеру, однак у порівнянні з основною групою це виявлялось більше ніж утричі рідше. Незважаючи на це, у ранговому розподілі в контрольній групі такі пацієнти займали також друге місце.

На третьому ранговому місці в основній групі на 10-ту добу лікування перебували пацієнти з нормальним рівнем Д-димеру, їх було 20,4%. В той же час у контрольній групі переважали пацієнти з нормальним показником Д-димеру – 86,4%. Тобто частка таких пацієнтів у контрольній групі більше ніж у 4 рази перевищувала відповідну частку пацієнтів в основній групі, що свідчить про наявну діагностичну цінність цього маркера коагулопатії. У ранговому розподілі в контрольній групі зазначені пацієнти займали перше рангове місце. На четвертому ранговому місці в основній групі були пацієнти з високим рівнем Д-димеру – 1501 – 2000 нг/мл. Такий рівень Д-димеру був виявлений у 15,3% пацієнтів основної групи. У контрольній групі не було пацієнтів із високим рівнем Д-димеру.

На п'ятому ранговому місці в основній групі перебували пацієнти, у яких рівень Д-димеру сягав 2500 нг/мл. Таких пацієнтів в основній групі було 4,5%. У контрольній групі подібних пацієнтів не виявлено. Найрідше в основній групі виявляли пацієнтів із вкрай високим рівнем Д-димеру, їх частка становила 3,2%. Пацієнти з таким рівнем Д-димеру на 10-ту добу лікування займали останнє шосте рангове місце в основній групі. У контрольній групі пацієнтів із подібним рівнем Д-димеру не виявлено.

Проведений статистичний аналіз даних показав, що між досліджуваними ознаками існує позитивний, слабкий зв'язок, а вказані положення перебувають у межах поля вірогідності: $\chi^2 23,12 \geq \chi^2_{st} 11,1$ ($p \leq 0,05$).

Обговорення

У пацієнтів із переломами кісток та інфекцією COVID-19 пошкоджується ендотелій судин, що має двояку природу: відбуваються як розвиток тромбоцитопенії із зниженням рівня антикоагулянтів, так і активація гемостазу з розвитком тромботичного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому). У зв'язку з тим що Д-димер є продуктом розпаду фібрину, кількість його збільшується при тромботичних ускладненнях, що у свою чергу вказує на підвищений фібриноліз [5]. Як показало наше дослідження, у 1-шу добу спостереження нормальні та субнормальні рівні Д-димеру були виявлені у 27,3% пацієнтів основної групи, що більше ніж утричі рідше, ніж у контрольній групі. У 45,9% пацієнтів основної групи показники Д-димеру були високі, в той час як серед пацієнтів контрольної групи такий результат реєстрували у більше ніж 4 рази рідше. Вкрай високі показники Д-димеру спостерігали у 26,0% пацієнтів основної групи, а в контрольній групі подібних пацієнтів не виявлено. Такі самі дані опубліковані й іншими авторами [6]. За результатами дослідження S. R. Mucha і співавтори [7] визначили у 1-шу добу лікування граничне значення показника Д-димеру для пацієнтів із високим ризиком як шестикратне перевищення його верхньої межі, тобто 3000 нг/мл. M. Panigada і співавтори [8] різке підвищення рівня Д-димеру в перші доби після початку захворювання COVID-19 вважали маркером поганого прогнозу, що призводило до смерті пацієнта.

На 3-тю добу нормальні та субнормальні рівні Д-димеру в основній групі були виявлені у 19,8% пацієнтів, що у 4,5 рази рідше, ніж у контрольній групі. У 53,5% пацієнтів основної групи визначено високий рівень Д-димеру, що у 5,5 рази частіше, ніж у контрольній групі. Вкрай високий рівень Д-димеру спостерігали у 26,7% пацієнтів основної групи і не спостерігали в контрольній групі. Дослідження M. Artifoni і співавторів [3], до якого було залучено 71 пацієнта з COVID-19, асоційованим із тромбоемболічними ускладненнями, показало позитивну прогностичну цінність 44 і 67% для рівня Д-димеру ≥ 1000 та ≥ 3000 нг/мл відповідно. S. Cui і співавтори [9] виявили, що такі високі рівні Д-димеру у пацієнтів із переломами кісток на тлі COVID-19 з'являються через активацію каскаду згортання крові, що відбувається через вторинну дію по відношенню до синдрому системної запальної відповіді.

Ф. А. Клок і співавтори [10] продемонстрували зв'язок між високим рівнем Д-димеру і тяжкістю захворювання у 129 пацієнтів із COVID-19, які були госпіталізовані до Шанхайського клінічного центру суспільної охорони здоров'я. Згідно з отриманими результатами підвищення рівня Д-димеру при легкій та тяжкій формах інфекції становило менше 2000 нг/мл і більше 5000 нг/мл відповідно. Р. Demelo-Rodriguez і співавтори [1] також відмічали зв'язок між рівнем Д-димеру і ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів ортопедичного профілю, які не отримували лікування у відділенні інтенсивної терапії. Проаналізувавши дані 156 пацієнтів із COVID-19,

вони виявили, що рівень Д-димеру при тромбоемболічних ускладненнях становив 4527 нг/мл, а без тромбоемболічних ускладнень – 2050 нг/мл. Зв'язок між рівнем Д-димеру та ризиком розвитку тромбоемболії легеневої артерії було підтверджено дослідженнями I. Leonard–Lorant і співавторів [6]: концентрація Д-димеру більше 2660 мкг/л як маркер мала чутливість 100% та специфічність 67%.

Таким чином, високий рівень Д-димеру при переломах довгих кісток на тлі COVID–19 може бути пов'язаний із стійкими порушеннями згортання крові, мікротромботичними утвореннями та тромбоемболією легеневої артерії. У пацієнтів, які довго перебувають у стаціонарі, можуть розвинутися рефрактерна гіпоксемія, дихальна недостатність, ДВЗ–синдром або настати смерть, що вказує на потребу щоденної оцінки показників Д-димеру при тяжкому перебігу захворювання, а антикоагулянтну терапію слід починати у найкоротші терміни, коли рівень Д-димеру має тенденцію до збільшення.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні сироваткових маркерів запалення у пацієнтів із переломами довгих кісток на тлі COVID–19.

Висновки

1. Початкові рівні Д-димеру мають прогностичну цінність для виявлення тромбоемболічних ускладнень у найбільш ранні терміни.

2. Пікові значення Д-димеру виявляли на 3–тю добу лікування, вони мали тенденцію до зниження на 10–ту добу лікування.

3. Високі рівні Д-димеру у пацієнтів із переломами кісток на тлі COVID–19 є несприятливим прогностичним фактором, однак ця теза потребує додаткових досліджень.

Фінансування. Використано власні кошти авторів.

Внесок авторів. Гур'єв С. О. – концепція дослідження; Хіміч С. Д. – дизайн дослідження, статистичне опрацювання даних; Макогончук А. В. – збір клінічного матеріалу; Скобенко Є. О. – формулювання мети, написання статті, підготовка тексту до друку.

Конфлікт інтересів. Немає.

Згода на публікацію. Усі автори прочитали остаточний варіант статті та дали згоду на його публікацію.

References

1. Demelo–Rodríguez P, Cervilla–Muñoz E, Ordieres–Ortega L, Parra–Virta A, Toledano–Macías M, Toledo–Samaniego N, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID–19 pneumonia and elevated D–dimer levels. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:23–6. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018. Epub 2020 May 13. PMID: 32405101; PMCID: PMC7219400.
2. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID–19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta–analysis. *EclinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33251499; PMCID: PMC7679115.
3. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID–19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D–dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):211–6. doi: 10.1007/s11239-020-02146-z. PMID: 32451823; PMCID: PMC7246965.
4. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stergiou GS, Syrigos K. Heterogeneity in reporting venous thromboembolic phenotypes in COVID–19: methodological issues and clinical implications. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):529–32. doi: 10.1111/bjh.16993. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32621757; PMCID: PMC7362074.
5. Muse IO, Montilla E, Gruson KI, Berger J. Perioperative management of patients with hip fractures and COVID–19: A single institution's early experiences. *J Clin Anesth*. 2020 Dec;67:110017. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.110017. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32836189; PMCID: PMC7383139.
6. Léonard–Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID–19 at CT Angiography and Relationship to d–Dimer Levels. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):E189–E191. doi: 10.1148/radiol.2020201561. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324102; PMCID: PMC7233397.
7. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID–19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jul 31;87(8):461–8. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024. PMID: 32409435.
8. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID–19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1738–42. doi: 10.1111/jth.14850. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32302438; PMCID: PMC9906150.
9. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421–4. doi: 10.1111/jth.14830. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID–19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.

Надійшла 22.01.2025