

ИЗУЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Некаева Е.С., Большакова А.Е., Малышева Е.С., Галова Е.А., Беликина Д.В., Федотов В.Д., Любавина Н.А., Фомин И.В.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: katykur@yandex.com

Цель исследования: изучить гемореологические нарушения у пациентов с COVID-19 и выявить оптимальные маркеры эндотелиальной дисфункции. В перепрофилированном Инфекционном стационаре ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России проведено пилотное одноцентровое сплошное проспективное рандомизированное исследование. На первом этапе в исследование включены 139 пациентов 18–90 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией, у которых оценивалось состояние системы гемостаза по данным коагулограммы. На втором этапе у каждого второго пациента оценивали эндотелиальную дисфункцию по маркерам – фактора фон Виллебранда (vWF), VIII фактора свертывания крови (VIII фактор), протеина С (PrC), тромбомодулина (ТМ) и эндотелина 1 (ЭТ-1). Были сформированы группы среднетяжелого (n=40) и тяжелого (n=31) течения со средним возрастом участников 54,59±12,59 года (p=0,66). Установлены протромботические нарушения системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый период болезни. Для пациентов с тяжелым течением заболевания характерно повышение уровня D-димера (0,7[0,4;1,7]мг/л, p=0,007), при этом у умерших пациентов значение D-димера увеличено в 3 раза (1,6[0,7;4,9]мг/л, p=0,0007). Содержание фибриногена у тяжело больных пациентов выше по сравнению со среднетяжелыми (6,5[5,6;7,6]г/л, p=0,000009). Отклонения от нормы выявлены для vWF, VIII фактора, ТМ и ЭТ-1, при этом PrC не показал своей диагностической значимости. Наиболее чувствительным маркером эндотелиальной дисфункции является vWF, при этом отмечается зависимость его значения от тяжести течения заболевания (vWF в 2,4 раза увеличен у пациентов с тяжелым течением, в 4,5 раза – у умерших пациентов). Значение VIII фактора увеличено только у пациентов с тяжелым течением заболевания (203,2[140,0;264,0]%, p=0,002), ТМ и ЭТ-1 повышены в обеих группах без статистически значимой разницы между ними, что требует более полного анализа, в том числе у умерших пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, эндотелиальная дисфункция, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, эндотелин-1.

STUDYING MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HEMOREOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19

Nekaeva E.S., Bolshakova A.E., Malysheva E.S., Galova E.A., Belikina D.V., Fedotov V.D., Lyubavina N.A., Fomin I.V.

FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod, e-mail: katykur@yandex.com

The aim of the study is to study hemoreological disorders in COVID-19 patients and identify optimal markers of endothelial dysfunction. A pilot single-center continuous prospective randomized study was carried out in the repurposed Infectious Disease Hospital of the FSBEI HE «PRMU» MOH Russia. At the first stage, the study included 139 patients aged 18 to 90 years with confirmed coronavirus infection, in whom the state of the hemostasis system was assessed according to the coagulogram data. At the second stage, markers of endothelial dysfunction were studied in every second patient – von Willebrand factor (VWF), coagulation factor VIII (factor VIII), protein C (PrC), thrombomodulin (TM) and endothelin 1 (ET-1). The patients groups of moderate (n=40) and severe (n=31) course were formed, the average age of the study participants was 54,59±12,59 years (p=0,66). The prothrombotic disorders of the hemostasis system was established in patients with new coronavirus infection in the acute period of the disease. For patients with a severe course of the disease, an increase in the level of D-dimer is characteristic (0,7[0,4;1,7]mg/L, p=0,007), while in died patients the mean of D-dimer was increased by 3 times (1,6[0,7;4,9]mg/L, p=0,0007). The content of fibrinogen in severe patients was higher than in moderate patients (6,5[5,6;7,6]g/L, p=0,000009). Deviations from the norm for vWF, factor VIII, TM and ET-1 were found, while PrC did not show its diagnostic value. The most sensitive marker of endothelial dysfunction is vWF, with a dependence of its value on the severity of the disease (vWF is 2,4 times increased in patients with severe course, 4,5 times in deceased patients). The value of factor VIII is increased in patients with a severe course of the disease (203,2[140,0;264,0], p=0,002), TM and ET-1 were increased in both groups without a statistically significant difference between them, which requires a more complete analysis, including in deceased patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, endothelial dysfunction, von Willebrand factor, thrombomodulin, endothelin-1.

Новая коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), затронула более 244,17 млн человек во всем мире (из них 4,96 млн – с летальным исходом [1]), серьезно вмешавшись в систему общественного здравоохранения. Пневмоциты, иммунные клетки и эндотелиальные клетки сосудов являются основными мишенями SARS-CoV-2 [2]. После связывания с ACE2 на мембране эндотелиальных клеток вирусная инфекция нарушает деятельность сосудистого эндотелия за счет дисбаланса в регулировании коагуляционных свойств крови [3], а на более поздних стадиях диссеминированная и неконтролируемая репликация вируса вызывает генерализованную эндотелиопатию, сопровождающуюся ярко выраженной неадекватной воспалительной реакцией, гиперкоагуляцией и полиорганной дисфункцией [4]. Исследования аутопсии демонстрируют тромбы мелких сосудов (микроваскулярный тромбоз) примерно в 80% случаев [5]. Наиболее частыми клиническими проявлениями гиперкоагуляции являются венозная тромбоэмболия с последующим инсультом, инфарктом миокарда и острой окклюзией периферических артерий [6].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции исключительную актуальность приобретают сведения об индикаторах тромботического риска для мониторинга коагулопатии COVID-19 и прогнозирования тяжести течения заболевания. Стандартные лабораторные тесты коагуляции (протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и количество тромбоцитов) показали себя малоинформативными, поэтому в клинической практике широко используется мониторинг уровней фибриногена и D-димера [7]. Фибриноген – основной компонент гемостаза и белок острой фазы воспаления, поэтому повышение этого значения не является специфичным. Высокий уровень D-димера коррелирует с тяжестью течения новой коронавирусной болезни [8], поэтому значение D-димера используется для сортировки пациентов [9]. Стоит отметить, что D-димер является высокочувствительным, но не специфичным маркером тромбозов, его значение повышается при ряде состояний, не связанных с COVID-19, таких как последствия травмы или хирургического вмешательства, цирроз печени, злокачественные опухоли, беременность, возраст старше 60 лет и пр. [10]. Поиск наиболее специфичных маркеров COVID-19-ассоциированной эндотелиопатии и их раннее выявление у пациентов для улучшения исходов COVID-19 являются важной задачей.

Цель исследования: изучить гемореологические нарушения у пациентов с COVID-19 и выявить оптимальные маркеры эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы исследования

В Инфекционном стационаре, развернутом на базе Института педиатрии

Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, было проведено пилотное одноцентровое сплошное проспективное рандомизированное исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 12 от 26.08.2020 г.), соответствовало Хельсинской декларации (2013). Все пациенты подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и забор биологического материала.

Критериями включения в исследование служили возраст пациентов (от 18 до 90 лет), наличие подтвержденной коронавирусной инфекции (выделение РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот), а также тяжесть течения заболевания (среднетяжелые и тяжелые пациенты). Лабораторный мониторинг и лечение пациентов проводили согласно актуальным на период оказания медицинской помощи Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии № 6 (28.04.2020 г.) и № 7 (03.06.2020 г.), утвержденным Минздравом России и соответствующим временным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

Тяжесть состояния пациентов с признаками вирусной пневмонии оценивали по данным компьютерной томографии (КТ) легких как наиболее чувствительного метода диагностики изменений, характерных для COVID-19 (компьютерный томограф Toshiba Aquilion 32-срезовый, Toshiba, Япония). Методом коагулометрии (анализатор коагулометрический автоматический ACL TOP 500 CTS (Instrumentation Laboratory, Werfen, США), реагенты фирмы-производителя, контрольные материалы «РЕНАМ», Россия) определяли показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, антитромбин III (АТ III), D-димер (количественным методом). При определении протеина С (PrC), VIII фактора свертывания крови и активности фактора фон Виллебранда (vWF) применяли реагенты HemosIL (Instrumentation Laboratory Company, Werfen, США). В сыворотке крови пациентов на анализаторе Multiskan EX (Thermo LabSystems, Финляндия) методом твердофазного иммуноферментного анализа проводили определение эндотелина-1 (ЭТ-1) с использованием иммуноферментного набора Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay (R&D Systems, Inc., Bio-technie, США) и тромбомодулина (ТМ) с использованием иммуноферментного набора Human soluble Thrombomodulin ELISA kit (Hycult Biotech, Нидерланды).

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft®, США) методами описательной, параметрической и непараметрической статистики.

Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Лабораторные и инструментальные данные представлены в виде значения медианы с приведением пограничных квартилей Me [Q25;Q75], возраст указан как среднее значение и стандартное отклонение $M \pm \sigma$. Значимость различий переменных оценивали по критерию Манна–Уитни для независимых выборок количественных показателей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы проведен анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных 139 пациентов, поступивших на лечение в Инфекционный стационар с 18.05.2020 по 14.07.2020 гг. Возраст участников исследования находился в пределах от 22 до 90 лет и составлял в среднем $56,5 \pm 14,39$ года. В структуре обследованных больных женщины преобладали над мужчинами (64,7% против 35,3%, $p=0,001$). Статистически значимых различий в среднем возрасте заболевших мужчин и женщин не отмечалось ($54,63 \pm 13,54$ года против $57,59 \pm 14,79$ года соответственно, $p=0,182$).

Лабораторный мониторинг системы гемостаза проводили с использованием основных (скрининговых) показателей, рекомендованных для диагностики COVID-19 (таких как D-димер, фибриноген, ПТВ, АЧТВ, МНО, АТIII), в 2 группах пациентов в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции: 1-я группа ($n=79$) – пациенты со среднетяжелой формой COVID-19 (56,83%), 2-я группа ($n=60$) – пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции (43,17%). Группы сопоставимы по возрасту ($p=0,31$) и полу (для женщин $p=0,066$, для мужчин $p=0,25$). Пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 ($n=79$) были выписаны с улучшением; неблагоприятных (летальных) исходов не отмечалось. Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($n=60$) большинство ($n=49$, 81,7%) были выписаны с положительной динамикой, 11 человек (18,3%) имели неблагоприятный (летальный) исход. В острый период новой коронавирусной инфекции анализ коагуляционных показателей выявил существенные изменения в системе гемостаза, при этом у большинства пациентов Инфекционного стационара АЧТВ, ПТВ, МНО и АТ III были в пределах нормы (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение показателей коагулограммы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый период болезни (Me [Q25; Q75])

Показатель	1-я группа (n=79)		2-я группа (n=60)		p
	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	
D-димеры, мг/л	0,43	[0,30; 0,79]	0,67	[0,37; 1,72]	0,007
Фибриноген, г/л	5,36	[4,22; 6,29]	6,54	[5,59; 7,64]	0,000009

АЧТВ, с	30,0	[27,6; 33,4]	30,8	[27,4; 34,4]	0,47
ПТВ, с	12,5	[11,8; 13,3]	12,8	[12,5; 13,8]	0,005
МНО	1,08	[1,02; 1,16]	1,11	[1,08; 1,21]	0,007
Антитромбин III, %	104,0	[95,6; 117,0]	105,0	[95,3; 119,0]	0,52

Примечание: p – значимость различий между группами.

Установлены гиперкоагуляционные нарушения системы гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый период болезни. Концентрация D-димера статистически значимо выше нормы во 2-й группе ($p=0,007$). При ассоциированных с COVID-19 нарушениях системы гемостаза D-димер является одним из доступных диагностических маркеров тяжести течения заболевания. Превышение уровня D-димера физиологической нормы в 3–6 раз служит одним из предикторов летального исхода [11]. Вирусные инфекции обычно сопровождаются провоспалительной реакцией и недостаточной эффективностью противовоспалительного ответа, что может привести к дисфункции эндотелиальных клеток и избыточной генерации тромбина [12]. В нашем исследовании медианное значение D-димера у умерших: 1,6 [0,7; 4,9] мг/л – статистически значимо выше, чем у выживших: 0,4 [0,3; 0,6] мг/л ($p=0,0007$). Острый период новой коронавирусной инфекции характеризуется повышенной концентрацией фибриногена, при этом у умерших пациентов гиперфибриногемия 6,8 [6,1; 8,4] г/л статистически значимо выше, чем у выживших: 5,2 [4,3; 6,0] г/л ($p=0,019$).

Таким образом, в остром периоде новой коронавирусной инфекции зарегистрированы изменения системы гемостаза преимущественно протромбогенного характера, выраженность которых была сопряжена с тяжестью течения заболевания. Воспаление способствует нарушению целостности эндотелиального слоя, поэтому интересно было изучить динамику биомаркеров повреждения эндотелия.

На втором этапе проведено пилотное одноцентровое сплошное проспективное рандомизированное исследование, целью которого были углубленное изучение системы гемостаза и выявление ее связи с эндотелиальной дисфункцией. Для анализа гемостазиологических показателей (vWF, PrC, VIII фактор, ЭТ-1, ТМ) проводили забор крови у каждого второго пациента при поступлении в Инфекционный стационар. В исследование включили 71 пациента в острый период заболевания, из которых 40 человек (56,3%) со среднетяжелым и 31 (43,7%) с тяжелым течением заболевания. Возраст участников исследования находился в пределах от 28 до 81 лет и составил $54,59 \pm 12,59$ года. Среди пациентов было 22 мужчины (31%) и 49 женщин (69%), $p=0,00001$. Статистически значимых различий в среднем возрасте заболевших мужчин и женщин не отмечалось ($54,0 \pm 10,93$ года против $54,86 \pm 13,36$ года, $p=0,66$).

Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции проводилось в группах по степени тяжести: I группа (n=40) – пациенты со среднетяжелой формой COVID-19, II группа (n=31) – больные с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Выявленные изменения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в острый период болезни (Me [Q25; Q75])

Показатель	Референсные значения	I группа (n=40)		II группа (n=31)		p
		Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	
PrC, %	70–140	98,65	[84,65; 110,50]	114,70	[96,70; 135,50]	0,002
vWF, %	50–150	262,35	[189,85; 340,85]	354,50	[289,80; 441,70]	0,002
VIII фактор, %	50–180	152,75	[117,70; 193,75]	203,2	[140,0; 264,0]	0,002
TM, пг/мл	30–300	374,22	[291,41; 415,63]	378,91	[338,50; 414,84]	0,64
ЭТ-1, пг/мл	0,1–1,0	1,74	[1,40; 1,94]	1,92	[1,76; 2,25]	0,05

Примечание: p – значимость различий между группами.

В ответ на воздействие инфекции из телец Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток высвобождаются vWF и VIII фактор, увеличение значений которых является уникальной особенностью коагулопатии, связанной с COVID-19 [13]. vWF образует в кровотоке комплекс с VIII фактором и защищает его от воздействия протеаз, способствуя транспортировке его в место повреждения сосудистой стенки. Из таблицы 2 видно, что отклонение от нормы VIII фактора характерно для пациентов II группы (p=0,002). Эндотелиальная дисфункция приводит к повышению высвобождения vWF, что способствует активации тромбоцитов и увеличению риска развития артериального тромбоза [14]. В нашем исследовании значение vWF выше нормы в обеих группах, но увеличение в 2,4 раза характерно для пациентов II группы (p=0,002), а уровень vWF у умерших пациентов был в 4,5 раза выше нормы и составил 667,8 [533,5; 835,8] %.

PrC и TM – биомаркеры антикоагулянтного звена гемостаза. PrC, являясь основным ингибитором свертывания, замедляет процесс тромбообразования. В нашем исследовании PrC находился в пределах референсных значений, что может быть связано с применением антикоагулянтов в терапии новой коронавирусной инфекции, поэтому его отличие в группах

неинформативно. Показательно, что у умерших пациентов значение PrC также было в норме и составило 125,7 [59,3; 140,1] %. Полученное нами медианное значение ТМ выше референсного интервала в обеих группах, что может быть обусловлено развитием эндотелиальной дисфункции, так как ТМ не секретируется эндотелиальными клетками в физиологических условиях [15]. Увеличение значений vWF и ТМ позволило нам предположить развитие эндотелиальной дисфункции на фоне новой коронавирусной инфекции.

Нами была определена активность ЭТ-1 – пептида эндотелиального происхождения, характеризующегося мощным вазоконстрикторным действием в отношении гладкомышечных клеток. Уровень маркера ЭТ-1 в нашей выборке пациентов был почти в 2 раза выше нормы, что подтверждает факт развития эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают роль нарушений системы гемостаза в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Наряду с описанными в литературе данными о взаимосвязи повышенных значений D-димера и фибриногена в острый период заболевания с общей выживаемостью и смертностью нами отмечена роль еще одного маркера дисфункции эндотелия – vWF, который можно рассматривать как прогностический маркер тяжести течения заболевания. Целесообразно продолжить изучение значения vWF в период реконвалесценции и его влияния на развитие отдаленных последствий тромботического характера.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим звеном при COVID-19. Нарушение функции или структуры эндотелия приводит к изменению спектра выделяемых им биологически активных веществ. Наибольшее отклонение от нормы отмечено в значениях фактора фон Виллебранда, а также тромбомодулина и эндотелина-1, что подтверждает повреждающее воздействие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки.

Наиболее чувствительным маркером эндотелиальной дисфункции является фактор фон Виллебранда, который может служить не только диагностическим, но и прогностическим маркером тяжести течения заболевания. Увеличение значений тромбомодулина и эндотелина-1 подтверждает вовлечение эндотелиального слоя сосудистой стенки в патологический процесс, но требует более полного анализа, в том числе у умерших пациентов.

Список литературы

1. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения:

26.10.2021).

2. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020. Vol. 69. no. 12. P. 1181-1189. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6.
3. Chan N., Eikelboom J. Hypercoagulability and thrombosis in COVID-19: a modifiable cause for mortality? *Eur Heart J.* 2021. Vol. 42. no. 33. P. 3143-3145. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab417.
4. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020. Vol. 30. no. 5. P. 367-369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
5. Parra-Medina R., Herrera S., Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-19 Autopsies. *Acta Haematol.* 2021. Vol. 144. no. 5. P. 476-483. DOI: 10.1159/000515104.
6. Pellicori P., Doolub G., Wong C.M., Lee K.S., Mangion K., Ahmad M., Berry C., Squire I., Lambiase P.D., Lyon A., McConnachie A., Taylor R.S., Cleland J.G. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 3. no. 3. CD013879. DOI: 10.1002/14651858.CD013879.
7. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58. no. 7. P. 1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
8. 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. Vol. 18. no. 4. P. 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.
9. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb Haemost.* 2020. Vol. 18. no. 5. P. 1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810.
10. Zucker M.L. D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolism. *Laboratory Medicine.* 2011. Vol. 42. no. 8. P. 503-504. DOI: 10.1309/LMG35KHQ7PEEPQWK.
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. Vol. 395. no. 10223. P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 2017. Vol. 149. P. 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
13. Escher R., Breakey N., Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb. Res.* 2020. Vol. 192. P. 174-175. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.032.
14. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H.,

Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46. no. 6. P. 1089-1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.

15. Ito T., Thachil J., Asakura H., Levy J.H., Iba T. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions-a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care.* 2019. Vol. 23. no. 1. P. 280. DOI: 10.1186/s13054-019-2552-0.