

Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы

А.Ю. Буланов^{1,2}, И.Б. Симарова^{1,2}, Е.Л. Буланова^{1,3},
Д.О. Сениявкин¹, А.Ю. Феклистов^{1,4},
С.Е. Работинский¹, С.А. Катриш¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Реферат

COVID-ассоциированная коагулопатия широко обсуждается в настоящее время в медицинской печати. Однозначных представлений о ее механизмах и значимости в настоящее время нет. Одним из проявлений является гиперфибриногенемия. Изучение специфических изменений данного лабораторного показателя представляет интерес с точки зрения оценки прогноза течения коронавирусной инфекции и подбора терапии.

Цель исследования. Оценка клинической и прогностической значимости концентрации фибриногена плазмы у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 350 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу инфекции SARS-CoV-2. На момент анализа умерло 49 пациентов (14 %), остальные выписаны из стационара. Проведена оценка динамики содержания фибриногена, сопоставление ее с исходами заболевания, клиническими осложнениями тромботического или геморрагического характера и другими лабораторными показателями.

Результаты и заключение. Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гипер-

New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen level

A.Yu. Bulanov^{1,2}, I.B. Simarova^{1,2}, E.L. Bulanova^{1,3},
D.O. Siniavkin¹, A.Yu. Feklistov^{1,4}, S.E. Rabotinsky¹,
S.A. Katrish¹

¹ City Clinical Hospital # 52, Moscow, Russia

² N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

COVID-associated coagulopathy is currently widely discussed in the medical press. There are no unambiguous ideas about its mechanisms and significance at the present time. One of the manifestations is hyperfibrinogenemia. The study of specific changes in this laboratory indicator is of interest from the point of view of evaluating the prognosis of the course of coronavirus infection and selecting therapy.

Objectives. Analysis of plasma fibrinogen dynamics in patients with COVID-19, assessment of clinical and prognostic significance of the indicator.

Materials and methods. The retrospective study included 350 patients undergoing inpatient treatment for SARS-CoV-2 infection. At the time of analysis, 49 patients (14 %) died, and the rest were discharged from the hospital. The dynamics of fibrinogen content was evaluated, compared with the outcomes of the disease, clinical complications of a thrombotic or hemorrhagic nature, and other laboratory indicators.

Results and conclusion. A characteristic feature of COVID-associated coagulopathy is hyperfibrinogenemia (the maximum value of fibrinogen is 6.2 ± 1.7 g/l) as a manifestation of systemic inflammation with a transition in 14 % of patients to hypofibrinogenemia (the minimum value is 1.57 ± 0.29)

фибриногенемия (максимальное значение фибриногена по Клаусу $6,2 \pm 1,7$ г/л) как проявление системного воспаления с переходом у 14 % пациентов в гипофибриногению (минимальное значение $1,57 \pm 0,29$) за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления. В условиях проведения фармакологической антитромботической профилактики гиперфибриногенемия не показала клинической значимости как фактор риска тромбозов, в то время как снижение фибриногена менее 2,0 г/л ассоциировано с 9-кратным возрастанием риска развития геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией (отношение шансов составило 9,913 95% ДИ [1,613–60,931]). Снижение фибриногена ниже нормальных значений и превышение уровня 9,0 г/л в равной степени являются предикторами неблагоприятного исхода у больных COVID-19. Относительный риск смерти составил 3,263 ДИ 95% (1,970–5,407) и 2,574 95% ДИ (1,265–5,237) соответственно.

Ключевые слова: COVID-19, система гемостаза, коагулопатия, гипофибриногенемия

✉ Для корреспонденции: Буланов Андрей Юльевич — д-р мед. наук, заведующий выездной реанимационной гематологической бригадой ГКБ № 52, Москва, Россия; e-mail: buldoc68@mail.ru

✉ Для цитирования: А.Ю. Буланов, И.Б. Симарова, Е.Л. Буланова, Д.О. Синявкин, А.Ю. Феклистов, С.Е. Работинский, С.А. Катрыш. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;4:42–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47

✉ Поступила: 03.09.2020

✉ Принята к печати: 16.11.2020

due to hepatic dysfunction and consumption coagulopathy. In the context of pharmacological antithrombotic prevention, hyperfibrinogenemia did not show clinical significance as a risk factor for thrombosis, while a decrease in fibrinogen less than 2.0 g/l was associated with a 9-fold increase in the risk of hemorrhagic complications in patients with coronavirus infection (OR 9.913 CI 95 % [1.613–60.931]). A decrease in fibrinogen below normal values and an excess of 9.0 g/l are equally predictors of an adverse outcome in patients with COVID-19. The relative risk of death was 3.263 CI 95 % (1.970–5.407) and 2.574 CI 95 % (1.265–5.237), respectively.

Keywords: COVID-19, hemostasis system, coagulopathy, hypofibrinogenemia

✉ For correspondence: Andrey Yu. Bulanov — Dr. Med. Sci., chief of the Advisory transfusion team of 52th City Clinical Hospital, Moscow, Russia; e-mail: buldoc68@mail.ru

✉ For citation: A.Yu. Bulanov, I.B. Simarova, E.L. Bulanova, D.O. Siniavkin, A.Yu. Feklistov, S.E. Rabotinsky, S.A. Katrish. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen level. Annals of Critical Care. 2020;4:42–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47

✉ Received: 03.09.2020

✉ Accepted: 16.11.2020

DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47

Инфекция SARS-CoV-2, впервые диагностированная в конце 2019 г. и катастрофически распространившаяся в мире, в настоящее время является, бесспорно, наиболее острой проблемой современной медицины. По вопросам патогенеза и терапии новой коронавирусной инфекции выходит большое количество публикаций, тем не менее картина происходящего не стала существенно яснее. В качестве ключевого патогенетического механизма COVID-19 обсуждается коагулопатия, проявляющаяся в первую очередь гиперкоагуляцией [1]. Анализ литературы позволяет предполагать специфичность изменений содержания фибриногена у больных COVID-19 и говорит о необходимости отдельного изучения [2].

Цель исследования — оценка клинической (фактор риска развития тромботических или геморрагиче-

ских осложнений) и прогностической (фактор прогноза неблагоприятного исхода заболевания) значимости концентрации фибриногена плазмы у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включен анализ медицинских карт 350 пациентов с подтвержденной по данным ПЦР инфекцией SARS-CoV-2, проходивших лечение в ГКБ № 52, г. Москва.

Средний возраст пациентов 63 года (от 20 до 95 лет). Женщины присутствовали в равном соотношении с мужчинами (176/174 человека). На момент поступле-

ния у 53 пациентов (15,1 %) состояние было оценено как тяжелое, у 297 (84,9 %) — как средней тяжести. Средняя оценка по шкале NEWS составила 3 балла (от 1 до 12). Умерло 49 больных (14 %), 301 пациент выписан из стационара. За время лечения всем пациентам с интервалом в 1–2 дня осуществлялся лабораторный контроль серии показателей, включающий в числе прочего оценку фибриногена по Клаусу, D-димера, протромбинового времени (автоматический анализатор гемостаза ACL-TOP 500); печеночных трансаминаз и С-реактивного белка (автоматический биохимический анализатор Beckman Coulter Au-680), а также подсчет количества тромбоцитов (автоматический гематологический анализатор Beckman Coulter DXH-800). При выявлении гипофибриногенемии менее 2,0 г/л пациентам выполнялась тромбоэластография (ТЭГ) на тромбоэластографе ТЭГ 5000 и тромбоэластометрия (ТЭМ) с использованием тромбоэластометра «ROTEM дельта».

Все пациенты получали стартовую терапию гидроксихинином и азитромицином. Антагонисты рецепторов к интерлейкину-6 входили в комплекс терапии 132 пациентов (37,7 %). Всем пациентам с момента поступления проводилась профилактика венозных тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, надропарин и дальтепарин), согласно действующим рекомендациям [3].

В рамках проведения анализа требовалось оценить:

- 1) динамику фибриногена плазмы у пациентов с COVID-19;
- 2) риск развития тромбозов при гиперфибриногенемии (свыше 5,0 г/л) и геморрагических проявлений при гипофибриногенемии (менее 2,0 г/л);
- 3) различные значения фибриногена плазмы как предиктор неблагоприятного исхода заболевания.

Для решения поставленных задач выполнен статистический анализ с использованием программного обеспечения BioStat Pro 5.9.8 и статистического пакета Excel. Проводились дисперсионный анализ, оценка линейной корреляции и шансов. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения, медианы (минимум, максимум).

Результаты

Содержание фибриногена при поступлении пациентов составило $5,8 \pm 1,7$ г/л. Нормальные значения (2,0–4,0 г/л) были только у 38 пациентов (10,9 %), у 244 (69,7 %) показатель превышал 5,0 г/л, гипофибриногенемия (менее 2,0 г/л) отмечена у 2 (0,6 %). Максимальное содержание фибриногена в процессе наблюдения (у 255 [72,9 %] — в момент поступления) составило $6,2 \pm 1,7$ г/л. Минимальное значение показателя отмечено у большинства (162 пациентов, или 46,3 %) в равной степени на 5–8-й дни пребывания в стационаре и соста-

вило $3,2 \pm 1,2$ г/л. До значений менее 2,0 г/л содержание фибриногена снижалось у 49 пациентов (14 %).

У 5 пациентов (1,4 %), включенных в исследование, развились спонтанные гематомы мягких тканей. Гипофибриногенемия была выявлена у троих и значимо повышала риск развития геморрагических проявлений: отношение шансов составило 9,913 95% ДИ (1,613–60,931). Клинически значимые венозные тромбозы диагностированы у 7 пациентов (2 %). Статистическая оценка показала, что в условиях проводимой тромбопрофилактики гиперфибриногенемия не увеличивала риск тромботических событий: отношение шансов составило 0,772 95% ДИ (0,134–2,777).

С гипофибриногенемией менее 2,0 г/л и гиперфибриногенемией свыше 9,0 г/л было ассоциировано значимое повышение риска смерти пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Фибриноген плазмы как предиктор неблагоприятного исхода COVID-19

Table 1. Plasma fibrinogen level as a predictor of adverse outcome of COVID-19

Фибриноген	Относительный риск смерти	95% ДИ
< 2,0	3,263	1,970–5,407
2,0–4,99	1,512	0,818–2,788
5,0–6,99	0,750	0,422–1,244
7,0–8,99	1,287	0,715–2,355
> 9,0	2,574	1,265–5,237

При анализе взаимосвязи нарушений содержания фибриногена с другими показателями выявлена статистически значимая корреляция ($p < 0,001$) высокой степени ($r = 0,71$) с содержанием С-реактивного белка при значениях фибриногена по Клаусу свыше 5,0 г/л. При гипофибриногенемии установлена достоверная связь между содержанием фибриногена и МНО ($r = -0,35$; $p < 0,05$), содержанием фибриногена и числом тромбоцитов ($r = 0,43$; $p < 0,01$). У 33 пациентов (63,4 %) повышению МНО и гипофибриногенемии предшествовало повышение печеночных трансаминаз в 1,5 раза и более. Во взаимосвязи с ферментемией прослеживалось значимое увеличение риска развития гипофибриногенемии: отношение шансов 2,717 95% ДИ (1,987–4,69). Характеристика пациентов по указанным показателям представлена в табл. 2.

Не было выявлено значимой связи между содержанием D-димера и фибриногена при гипофибриногенемии ($r = 0,08$; $p = 0,71$).

По данным ТЭГ/ТЭМ, не отмечалось признаков избыточной активации фибринолиза (рис. 1). Расчетный фибриноген, по данным теста на функциональный фибриноген (ТЭГ), в высокой степени коррелировал с оценкой фибриногена по Клаусу ($r = 0,81$; $p < 0,001$).

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов (при поступлении в стационар)

Table 2. Laboratory assessment of patients on admission to the hospital

Показатель	Среднее $\pm$ стандартное отклонение (M $\pm$ SD)	Медиана (максимум, минимум) (Me [min, max])
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	190,5 $\pm$ 101,9	168,5 (404, 24*)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,49 $\pm$ 3,8	5,1 (1,4; 15,4)
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,8 $\pm$ 0,27	0,9 (0,4; 1,3)
СРБ	90,2 $\pm$ 80,9	63,5 (3, 405)
АсАТ	161,4 $\pm$ 57,6	243 Е/мл (от 67 до 2786 Е/мл)
АлАТ	187 $\pm$ 107,5	299 Е/мл (от 81 до 3012 Е/мл)
МНО	1,37 $\pm$ 0,6	1,22 (от 1,1 до 5,02)

* Тромбоцитопении $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее отмечены у пациентов с миелодиспластическим синдромом и гемобластомами (3 пациента).

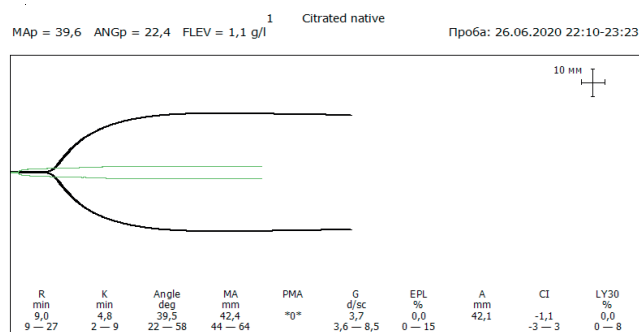


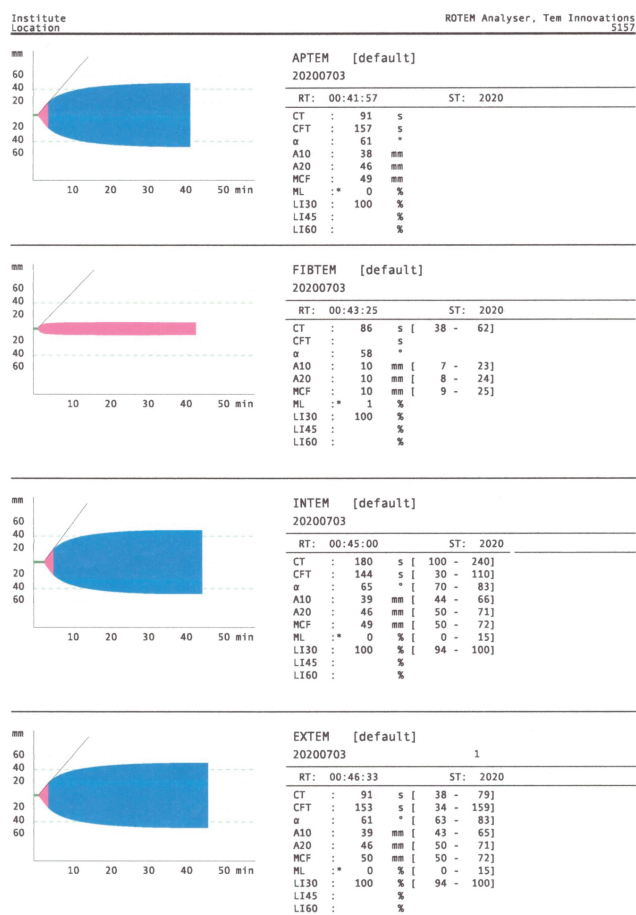
Рис. 1. Оценка гемостаза ТЭГ/ТЭМ пациента с гипофибриногемией, типичный пример

Fig. 1. Evaluation of hemostasis by TEG/TEM of a patient with hypofibrinogenemia, a typical example

В тесте TEGff (тесте на функциональный фибриноген) выявляется значимое снижение МА, а в тесте FIBTEM (аналоге теста на функциональный фибриноген в технологии РОТЭМ) — значимое снижение MCF, что демонстрирует гипофибриногемию. Отсутствие схождения веток кривой в нативной ТЭГ и совпадение MCF в тестах EXTEM и APTEM демонстрируют отсутствие признаков избыточного фибринолиза

Обсуждение

Представленные данные демонстрируют гиперфибриногемию как наиболее частый маркер COVID-ассоциированной коагулопатии. К подобному выводу пришли и другие исследователи. N. Tang et al. выявили высокий уровень фибриногена у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19 [4]. H. Han et al. отметили значимо более высокий уровень фибриногена плазмы у больных COVID-19 по сравнению с группой контроля: 5,02 vs 2,9 г/л, $p < 0,001$. При этом тяжелые пациенты от-



2020-07-03T17:04:04

Database module 1 / 1

личались более высоким значением показателя: 5,59 vs 5,1 г/л у пациентов средней тяжести, $p < 0,01$ [5].

Повышенный уровень фибриногена, наряду с D-димером, обсуждается как маркер плохого прогноза заболевания [6]. В нашем исследовании гиперфибриногемия сыграла роль предиктора неблагоприятных исходов, но только при более чем двукратном превы-

шении нормы. Гипофибриногенемия проявила себя как более значимый прогностический признак.

Авторы многих публикаций, касающихся проблем гемостаза при инфекции SARS-CoV-2, подчеркивают важность назначения медикаментозной тромбопрофилактики [1, 2, 7]. Все пациенты, включенные в настоящий анализ, получали низкомолекулярные гепарины, причем с приоритетом увеличенных доз [7]. Это позволило нейтрализовать тромбогенность, ассоциированную с гиперфибриногенемией, о чем свидетельствует отсутствие повышения риска тромботических осложнений у этой категории пациентов. Сниженный же уровень фибриногена имел клиническую значимость. Развитие гипофибриногенемии повышало риск геморрагических проявлений. При этом больные получали трансфузии криопреципитата на основании требований принятых рекомендаций [8]. В литературе геморрагические эпизоды при инфекции SARS-CoV-2 не описаны [9].

Основной причиной повышения содержания фибриногена у наблюдаемых пациентов являлось системное воспаление. В рамках данной работы это обосновано значимой взаимосвязью между гиперфибриногенемией и уровнем СРБ. М. Ranucci et al. нашли аналогичную зависимость с содержанием интерлейкина-6 в плазме [10]. Представления о механизмах гипофибриногенемии у больных COVID-19 не столь однозначны. Выявленная значимая связь снижения содержания фибриногена с тромбоцитопенией является основанием для включения коагулопатии потребления в перечень обсуждаемых механизмов. При этом тромбоцитопения у пациентов, включенных в исследование, и по данным других исследований гемостазиологического профиля у больных COVID-19 в большинстве случаев не переходит за $100 \times 10^9/\text{л}$ [6].

Частый компонент коагулопатии потребления — избыточный фибринолиз, что является одной из причин высокого уровня D-димера при этих состояниях. Результаты проведенных интегральных тестов у пациентов с гипофибриногенемией не показали признаков избыточного фибринолиза у пациентов ни с высоким, ни с нормальным уровнем D-димера. Литературных данных по состоянию фибринолиза не удалось найти ни нашей исследовательской группе, ни авторам большого обзора по гемостазиологическим аспектам коронавирусной инфекции [9].

Другая явно видимая причина гипофибриногенемии — нарушение функции печени. В данной работе продемонстрировано удлинение протромбинового времени, выраженного в виде МНО, и существенное повышение активности печеночных трансаминаз. По литературным данным, маркеры печеночного повреждения при COVID-19 выявляются у 2,5–61,1 % пациентов [2]. В большинстве случаев это носит транзиторный характер и клиническое значение этого факта не ясно. Описания случаев тяжелой печеночной недостаточности редки [11]. Наиболее вероятные причины печеночного

повреждения — непосредственное воздействие вируса, гипоксия в результате поражения легких и сердца, лекарственная токсичность [2]. По результатам микроскопического исследования аутопсийного материала при COVID-19 Е.А. Коган и соавт. выявлены признаки вирусного поражения, дистрофии гепатоцитов [12]. Ранее подобные находки описаны и при других коронавирусных инфекциях, в частности SARS [12]. Обсуждается и вклад лекарственной токсичности в рамках лечения инфекции SARS-CoV-2 за счет средств специфической терапии, антибактериальных препаратов [2].

К.Р. Connors и J.H. Levy на основании анализа большого объема публикаций приходят к выводу об отсутствии полноценных представлений о механизмах COVID-ассоциированной коагулопатии на настоящий момент. Наиболее вероятна их связь с воспалительным ответом, чем со специфическим действием вируса [9]. Представленные данные являются аргументом в пользу правомерности обоих механизмов.

Определенный вклад ожидаем и от средств биологической терапии. В литературе описаны случаи гипофибриногенемии, ассоциированные с применением тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом [13, 14]. Механизм данного эффекта не ясен. Показана клиническая значимость в виде увеличения объема операционной кровопотери при выполнении эндопротезирования коленных суставов у пациентов, получавших тоцилизумаб [15].

Заключение

Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногенемия как проявление системного воспаления с переходом у 14 % пациентов в гипофибриногенемию за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления и, возможно, нарушения регуляции синтеза фибриногена при быстром регрессе системного воспалительного ответа. Обнаруженные изменения обсуждаемого гемостазиологического показателя имеют важное клиническое и прогностическое значение. В условиях проведения фармакологической антитромботической профилактики гиперфибриногенемия не показала клинической значимости как фактор риска тромбозов, в то время как снижение фибриногена менее 2,0 г/л ассоциировано с 9-кратным возрастанием риска развития геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией. Снижение фибриногена ниже нормальных значений и превышение уровня 9,0 г/л в равной степени являются предикторами неблагоприятного исхода у больных COVID-19.

Выявленные закономерности диктуют необходимость мониторингирования фибриногена по Клаусу всем пациентам, страдающим инфекцией SARS-CoV-2. Геморрагические риски, связанные с быстроразвиваю-

щейся гипофибриногенемией, и даже быстрое снижение показателя до нормальных значений требуют обязательной лабораторной оценки проводимой антикоагулянтной терапии этим пациентам с возможной коррекцией дозы НМГ или же временной отменой антикоагулянта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Буланов А.Ю. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости;

Симарова И.Б., Буланова Е.Л., Синявкин Д.О., Феклистов А.Ю., Работинский С.Е., Катрыш С.А. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Буланов А.Ю. — 0000-0001-6999-8145

Симарова И.Б. — 0000-0002-9042-3917

Буланова Е.Л. — 0000-0002-8909-6592

Синявкин Д.О. — 0000-0002-9222-7987

Феклистов А.Ю. — 0000-0002-7661-3124

Работинский С.Е. — 0000-0001-6404-4107

Катрыш С.А. — 0000-0003-4582-1534

Литература/References

- [1] Thachil J., Tang N., Gando S., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb Hemost.* 2020; 18(5): 1023–1026. DOI: 10.1111/JTH.14810.19
- [2] Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease — what we know on 1st May 2020. *Alimentary pharmacology and Therapeutics.* 2020; 52: 267–275. DOI: 10.1111/apt.15813
- [3] Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020 г. Версия 7. 166 с. Режим доступа: <http://mpmo.ru/content/2020/06/Metodicheskie-rekomendatsii-minzdrava-RF-versiya-7.pdf>. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". 7 versiya. Available from: <http://mpmo.ru/content/2020/06/Metodicheskie-rekomendatsii-minzdrava-RF-versiya-7.pdf>. (In Russ)]
- [4] 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(4): 844–847.
- [5] Huan H., Lan Y., Liu R., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-Cov2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1116–1120. DOI: 10/1515/cclm-2020-0188
- [6] Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Hemost.* 2020; 18(4): 844–7. DOI: 10.1111/jth 14768
- [7] Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020; 2: 11–18. DOI: 10.2555/THR.2020.2.0913. [Bulanov A.Yu., Rojtmann E.V. Novaya koronavirusnaya infekciya, sistema gemostaza i problemy dozirovaniya geparinov: eto vazhno skazat' sejchas. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2020; 2: 11–18. (In Russ)]
- [8] Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. и др. Клиническое использование криопреципитата. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(1): 87–114. [Galstyan G.M., Gaponova T.V., Zhiburt E.B., et al. Klinicheskoe ispol'zovanie krioprecipitata. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020; 65(1): 87–114. (In Russ)]
- [9] Connors K.P., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14849
- [10] Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome (published online ahead of print 17 April 2020). *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854
- [11] Xu L., Lu J., Yang D., Zheng X. Liver injury highly pathogenetic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40: 998–1004.
- [12] Chau T.-N., Lee K.-C., Yao H., et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus; report of three cases. *Hepatology.* 2004; 39: 302–310.
- [13] Cansu D.U., Demirtas E., Andic N., et al. Is it required to routinely check fibrinogen level in patients with rheumatic diseases on tocilizumab? Case-based review. *Rheumatol Int.* 2019; 39(4): 743–750. DOI: 10/1007/s00296-019-04268-x
- [14] Martis N., Chirio D., Queyrel-Moranne V., et al. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: a report of 7 cases. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(3): 369–370. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.04.008
- [15] Imamura H., Momohara S., Yano K., et al. Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced fibrinogen levels and increased blood loss after total knee arthroplasty. *Mod Rheumatol.* 2018; 28(6): 976–980. DOI: 10.1080/14397595.2018.1428041