

(Анаев Э. Х Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение. Практическая пульмонология 2019; (2): 34–42).

4. Lev NS, Rozinova NN, Shmelev EI. Interstitial lung diseases in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2014; 59 (1): 15–21. Russian (Лев Н.С., Розина Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59 (1): 15–21).

5. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Review 2011; 20 (120): 98–107.

6. Nishimura M, Yamaguchi E, Takahashi A, et al. Clinical significance of serum anti-GM-CSF autoantibody levels in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Biomarkers in Medicine 2018; 12 (2): 151–9.

7. Kamboj A, Lause M, Duggirala V. Severe pulmonary alveolar proteinosis in a young adult. The American Journal of Medicine 2018; 131 (5): e199–200.

8. McElvaney OJ, Horan D, Franciosi AN, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 2018; 111 (3): 185–6.

9. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Review 2011; 20 (120): 98–107.

10. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for Thoracic Imaging. Radiology 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.

11. Vinokurov AS, Belenkaya OI, Zolotova EA, et al. Differential diagnosis of bilateral lungs opacities in the hospital for admission of community-acquired pneumonia — not only COVID-19. Medical visualization 2020; 24 (2): 79–95. Russian (Винокуров А.С., Беленкая О.И., Золотова Е.А. и др. Дифференциальная диагностика двусторонних изменений легких на опыте стационара по приему внебольничных пневмоний — не только COVID-19. Медицинская визуализация 2020; 24 (2): 79–95).

УДК 616.151.5: [616.98:578.834.1]-07-08 (048.8)

Обзор

COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

В. Д. Юпатов — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; **Е. Ю. Пономарева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук.

COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY: PATHOGENETIC FEATURES AND PRACTICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW)

V. D. Yupatov — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Resident at the Department of Internal Medicine of Medical Faculty; **E. Yu. Ponomareva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Internal Medicine of Medical Faculty, PhD.

Дата поступления — 21.04.2021 г.

Дата принятия в печать — 24.11.2021 г.

Юпатов В. Д., Пономарева Е. Ю. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: патогенетические особенности и практические аспекты диагностики и лечения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (4): 741–746.

Нарушение гемокоагуляции является важным фактором, осложняющим течение новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и во многом определяющим прогноз и исход заболевания. Коррекция нарушений реологии и гемостаза при SARS-CoV-2 — один из ключевых аспектов патогенетической терапии, необходимый в практике ведения пациентов. *Цель:* провести анализ данных современной литературы по различным аспектам тромботических осложнений при SARS-CoV-2: частоты их развития, особенностей патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Проанализированы 42 литературных источника с использованием баз данных и информационных ресурсов с открытым доступом: PubMed, Google Scholar, UpToDate, eLibrary; глубина поиска литературных источников составила пять лет. Установлено, что повышение концентрации D-димера у больных SARS-CoV-2 превышает пороговое значение у 46,4% пациентов, что может служить предиктором летального исхода. Отличительной чертой COVID-19-ассоциированной коагулопатии является так называемое тромбовоспаление, которое лежит в основе поражения органов и систем при новой коронавирусной инфекции. Наиболее значимыми маркерами COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются уровни D-димера, протромбинового времени, фибриногена крови. Профилактика тромбозомболических осложнений показана всем госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2. Для коррекции нарушений гемокоагуляции препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины. Тактика первичной профилактики тромбозомболических осложнений у госпитализированных и амбулаторных пациентов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, антикоагулянты, венозные тромбозомболические осложнения.

Yupatov VD, Ponomareva EYu. COVID-19-associated coagulopathy: pathogenetic features and practical aspects of diagnosis and treatment (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (4): 741–746.

Violation of hemocoagulation is an important factor that complicates the course of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) and largely determines the prognosis and outcome of the disease. Correction of rheological and hemostatic disorders in SARS-CoV-2 is one of the key aspects of pathogenetic therapy, which is necessary in the practice of patient management. *Purpose:* analyzed the data of the current literature on various aspects of thrombotic complications in SARS-CoV-2: the frequency of their development, the features of pathogenesis, clinical manifestations and approaches to the treatment of COVID-19-associated. 42 literary sources were analyzed using databases and information resources with open access: PubMed, Google Scholar, UpToDate, eLibrary; the depth of search for literary sources was 5 years. A significant increase in the concentration of D-dimer in patients with SARS-CoV-2 was established, which can serve as a predictor of death. A distinctive feature of COVID-19-associated coagulopathy is the so-called “thromboinflammation”, which underlies the damage to organs and systems in a new coronavirus infection. The

most significant markers of COVID-19-associated coagulopathy are the levels of D-dimer, prothrombin time, and blood fibrinogen. Prevention of thromboembolic complications is indicated in all hospitalized patients with SARS-CoV-2. For the correction of hemocoagulation disorders, the drugs of choice are low-molecular-weight heparins. The tactics of primary prevention of thromboembolic complications in hospitalized and outpatient patients require further study.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, anticoagulants, venous thromboembolic complications.

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения с 11 марта 2020 г. [1], заставила обратить внимание на состояние различных органов и систем при SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), в том числе системы гемостаза и гемостаза [2]. Первые сообщения о клиническом течении новой коронавирусной инфекции показали, что, помимо дыхательных нарушений, у госпитализированных пациентов отмечается выраженное протромбогенное состояние. Так, в исследовании, включающем данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) из более чем 550 госпиталей Китая, показано, что плазменная концентрация D-димера превышала 0,5 мг/л у 260 (46,4%) из 560 человек. Повышение концентрации D-димера наблюдалось у 43% пациентов с нетяжелым течением и у 60% — с тяжелым течением заболевания [3]. В дальнейшем N. Tang с соавт. обнаружили, что повышенная концентрация D-димера в крови является предиктором летального исхода: у умерших средняя концентрация D-димера составила 2,12 мкг/мл [4].

По данным различных авторов, частота как симптомов, так и бессимптомных тромбозов у данной группы больных оказалась неожиданно высокой [5–9]. По данным метаанализа D. Jiménez с соавт., опубликованного в марте 2021 г., совокупная частота венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с COVID-19 составила 17,0%, причем тромбоз глубоких вен (ТГВ) встречался в 12,1% случаев, а тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) — в 7,1% случаев [10]. Таким образом, высокая прокоагулянтная активность при COVID-19 является одним из важнейших звеньев патогенеза новой коронавирусной инфекции.

Цель — провести анализ данных современной литературы по различным аспектам тромботических осложнений при SARS-CoV-2: частоты их развития, особенностей патогенеза, клинических проявлений и подходов к терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Причины развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 находятся в стадии активного изучения. Однако сегодня известно, что патогенез данного состояния сложен и, по-видимому, включает в себя гиперактивность и апоптоз тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию и коагулопатию, возникающие на фоне активации комплемента и массивного высвобождения провоспалительных цитокинов [11].

При отсутствии болезни и/или повреждающих факторов тромбоциты и клетки эндотелия находятся в «спокойном» состоянии. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как сахарный диабет, ожирение и возраст, могут вызвать тромбоцитопатию, эндотелиопатию и усиливать воспалительные реакции, что способствует развитию тромботических ос-

ложений [12]. Имеются убедительные данные о том, что течение COVID-19 у пациентов с подобными коморбидными состояниями ассоциировано с более высокой частотой неблагоприятных исходов [13, 14].

В норме при повреждении сосудистой стенки развивается физиологическая активация тромбоцитов, приводящая к формированию тромбов [15]. При COVID-19 развивается патологическая гиперактивация тромбоцитов, усиливающаяся при гипоксии [16]. Повышенная концентрация активных форм кислорода повышает высвобождение микровезикул и дегрануляцию тромбоцитов, повышает связывание нейтрофилов с тромбоцитами, их агрегацию и апоптоз, что несомненно ускоряет процессы тромбообразования [11].

Здоровый эндотелий имеет решающее значение для поддержания сосудистого гомеостаза за счет выработки противовоспалительных и антитромботических факторов, таких как оксид азота (II), простациклин, антитромбин III и другие [17]. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний способствуют выработке провоспалительных цитокинов и могут индуцировать апоптоз эндотелиоцитов, что приводит к повреждению и дисфункции эндотелия [18]. Данный процесс сопровождается высвобождением большого количества протромботических факторов, таких как фактор фон Виллебранда, тромбин и других, которые приводят к развитию гиперкоагуляции. Внедрение SARS-CoV-2 в эндотелиоциты, воздействуя на не до конца изученные сигнальные механизмы, усугубляет эти процессы [19].

Клинические и лабораторные проявления. Развивающаяся при COVID-19 тромбоцитопатия и эндотелиопатия приводят к так называемому тромбовоспалению, которое, как оказалось, наиболее выражено в легочных сосудах [20]. Исследователи из Италии впервые описали данный синдром как MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) — микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром поражения легочных сосудов. Ими же было отмечено, что данное состояние имеет существенные отличия от классического острого респираторного дистресс-синдрома [21].

Поражение органов при COVID-19 не ограничивается только лишь легкими. Генерализованная эндотелиопатия и тромбоцитопатия приводят к поражению сердца, почек, печени, центральной нервной системы, кожи и других органов [22].

Исследователями Американского общества гематологов в июне 2020 г. [23] были отмечены следующие особенности данного состояния:

1. Первыми проявлениями коагулопатии являются повышение фибриногена и D-димера. Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и количество тромбоцитов изменяются незначительно (на ранних стадиях инфекции).

2. Повышение уровня интерлейкина-6 коррелирует с повышением уровня фибриногена.

3. Коагулопатия, по-видимому, зависит от тяжести заболевания и является результатом тромбовоспаления, а не собственной вирусной активности.

Ответственный автор — Юпатов Владимир Дмитриевич
Тел.: +7 (951) 8866036
E-mail: bobstersar@gmail.com

4. Повышенный уровень D-димера ассоциирован с повышенной смертностью.

5. Повышение D-димера предшествует полиорганной недостаточности и явному синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания, причем повышение было отмечено через четыре дня после поступления в группе умерших. Более длительная продолжительность пребывания в стационаре связана с повышением D-димера и развитием сепсиса.

6. Несмотря на проявления коагулопатии, кровотечения встречаются редко.

Помимо указанных изменений при COVID-19-ассоциированной коагулопатии также отмечается повышение концентрации антифосфолипидных антител, компонентов системы комплемента, нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) и металлопротеазы ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) в сыворотке крови [11]. Количество тромбоцитов в основном находятся в пределах нормы, тромбоцитопения наблюдается редко [23]. Данные признаки отличают COVID-19-ассоциированную коагулопатию от других нарушений гемостаза, вбирая в себя некоторые их особенности [24].

Подходы к терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Лечение данного состояния предвращается рядом вопросов.

Кому показано назначение антикоагулянтной терапии?

Какие лекарственные вещества предпочтительно использовать и в каких дозировках?

Какова длительность проводимой терапии?

Каковы параметры контроля эффективности и безопасности лечения?

Чем заменять основные препараты при наличии противопоказаний к их использованию?

Согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 13-й версии [25], профилактику тромботических осложнений целесообразно проводить больным со среднетяжелой формой COVID-19, которые лечатся амбулаторно и имеют высокий риск ВТЭО, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянты по другим показаниям. Прежде всего это относится к больным со значительно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц и носителям ряда тромбофилий. Профилактику также необходимо проводить больным старше 70 лет, имеющим сердечную или дыхательную недостаточность, ожирение, системное заболевание соединительной ткани и получающим заместительную гормональную терапию либо принимающим оральные контрацептивы. Для количественной оценки риска развития ВТЭО исследователями предлагается использовать общепринятые шкалы IMPROVEDD (The International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism score with an elevated D-dimer) и Padua, в которые входят перечисленные параметры [26].

Назначение антикоагулянтов показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки [25–28]. Препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактической дозе. При невозможности

использования НМГ рекомендуется использовать нефракционированный гепарин (НФГ). Доказанные преимущества использования какого-либо представителя НМГ по сравнению с другими отсутствуют.

Известные в настоящее время патофизиологические особенности COVID-19-ассоциированной коагулопатии предполагают воздействие на следующие группы терапевтических мишеней: медиаторы воспаления (где используются глюкокортикоиды, антиинтерлейкиновые препараты, ингибиторы янус-киназ, антитела к факторам системы комплемента, статины) и факторы свертывания крови (применяются антагонисты X фактора, прямые ингибиторы тромбина, фибринолитики, гепарины) [29]. Обсуждается роль антиагрегантов в лечении данного состояния [30].

Преимуществом использования НМГ/НФГ является наличие в их спектре действия множества плейотропных эффектов: противовоспалительного, эндотелиопротективного, вероятного противовирусного. Указанные свойства подавляют тромбовоспалительные процессы в легочной ткани, предотвращают развитие внутрисердечных, коронарных тромбов и снижают степень микрососудистой ишемии [31].

Вопрос о переходе от назначения профилактических к промежуточным и лечебным дозировкам антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 пока не решен. Рекомендации Американского общества гематологов (февраль 2021 г.) включают применение профилактических доз антикоагулянтов у критических и тяжелых больных [32], однако на момент выхода этого документа еще не были опубликованы результаты трех рандомизированных контролируемых исследований REMAP-CAP, ACTIV-4 и ATTACC (NCT 02735707, 04505774 и 04372589), в которых сравнивались лечебные и профилактические дозы антикоагулянтов. По предварительным совокупным данным у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера при приемлемом уровне безопасности [33]. Применение лечебных доз у критических больных ассоциировано с худшим прогнозом [34]. Применение промежуточных доз в той же группе пациентов не показало достоверных различий в эффективности по сравнению с контрольной группой [35]. У больных с ожирением следует рассмотреть увеличение дозы антикоагулянта до промежуточной [26]. Абсолютным показанием к назначению лечебных доз НМГ/НФГ является развитие у пациента с COVID-19 ТГВ/ТЭЛА [28].

Убедительных данных о применении прямых оральных антикоагулянтов в качестве средств первичной профилактики ТГВ/ТЭЛА, а также у пациентов с COVID-19 пока нет. Высокий профиль безопасности современных пероральных антикоагулянтов, минимальная степень лекарственных взаимодействий, удобство практического применения и дозирования, в том числе в амбулаторных условиях позволяет этим препаратам занять достойное место как в терапии, так и в профилактике тромбозов и осложнений новой коронавирусной инфекции [36, 37]. Алгоритмы их назначения при SARS-CoV-2 содержатся в нескольких пересмотрах современных рекомендаций по ведению таких пациентов, в том числе в последней актуальной версии этого документа [25]. Согласно данным алгоритмам, при от-

сутствии или невозможности применения НМГ/НФГ можно рассмотреть прием ривароксабана в дозе 10 мг 1 р./сут. или апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р./сут. В качестве препарата второй линии может рассматриваться дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 р./сут., но следует учитывать, что он не изучался как средство профилактики ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных. При назначении данной группы препаратов необходимо уделить особое внимание концентрации функции почек для предотвращения развития кровотечений. Так, доза дабигатрана этексилата для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин должна составлять 75 мг 2 р./сут. [25]. Важно помнить о возможных межлекарственных взаимодействиях прямых оральных антикоагулянтов с препаратами, применяемыми в лечении COVID-19, для предотвращения нежелательных явлений [38].

Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении пациентов с COVID-19 пока не установлена. Возможно продолжать лечение этими препаратами вплоть до 30 дней в зависимости от тяжести состояния и двигательной активности пациента [25]. Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям [26]. «Кандидатами» для продленной профилактики ТГВ (вплоть до 30–45 дней после выписки) могут быть больные пожилого возраста, больные, лечившиеся в блоке интенсивной терапии, с активным злокачественным новообразованием, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови >2 раз выше верхней границы нормы [39]. Препаратами выбора в данных ситуациях являются эноксапарин натрия в дозе 40 мг 1 р./сут. и ривароксабан в дозе 10 мг 1 р./сут. Тенденция к преимуществу в продленной профилактике ТГВ/ТЭЛА также была отмечена при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р./сут. В случае подтвержденного ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных с COVID-19 пациентов рекомендуется прием прямых оральных антикоагулянтов не менее трех месяцев после выписки. Подробно данные аспекты изложены в приложениях 7–1, 7–2 и 7–3 клинических рекомендаций [25].

В случаях когда у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 уже имеются показания к приему оральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца, ТГВ и т.д.), их прием целесообразно продолжить. Однако в случае возможного межлекарственного взаимодействия и/или при тяжелом течении заболевания оральные антикоагулянты необходимо отменить и перевести пациента на НМГ/НФГ в лечебных дозах с последующим возобновлением их приема после выписки в ранее рекомендованных дозировках [25, 28].

Кратность определения D-димера, протромбинового времени, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести COVID-19. У госпитализированных больных анализ проводится 1 раз в 2 дня при среднетяжелом течении заболевания, при тяжелом — ежедневно. Внеочередной анализ берется при усугублении тяжести клинических проявлений. У больных в критическом состоянии, а также при использовании методов экстракорпоральной поддержки кровообращения, при отсутствии возможности мониторировать состояние системы гемостаза

традиционными методами допустимо использовать тромбоэластографию при наличии опыта ее применения и интерпретации [25].

Существуют ситуации, при которых применение антикоагулянтов противопоказано. К таковым относятся продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия). При наличии противопоказаний следует использовать механические способы профилактики ТГВ (предпочтительно перемежающаяся пневматическая компрессия) [26]. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, а также при исходно низком количестве тромбоцитов для профилактики и лечения ВТЭО рекомендуется использовать фондапаринукс натрия, однако необходимо помнить о том, что и он может вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению, хотя и значительно реже [40]. При выраженной почечной недостаточности возможно использование аргатробана, рекомбинантного гирудина, данапароида, дерматана сульфата, но эффективность и безопасность их применения не доказана [41].

В то же время при отсутствии этиотропного лечения инфекции COVID-19 [42] многие аспекты ведения пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией нуждаются в дальнейшем изучении. К таковым относятся, например, механизмы прямого и опосредованного влияния SARS-CoV-2 на процесс свертывания крови [11]. Не вполне четко определены критерии COVID-19-ассоциированной коагулопатии [23]. Недостаточно разработаны некоторые аспекты лечения, в частности применения промежуточных и лечебных доз НМГ в первичной профилактике тромбоэмболических осложнений у больных COVID-19 [32–35], а также других антикоагулянтов при наличии противопоказаний к НМГ [26, 41]. Вследствие относительно непродолжительного времени существования новой коронавирусной инфекции и отсутствия доказательной базы и достаточного практического опыта антикоагулянтной терапии оптимальные способы применения прямых оральных антикоагулянтов (дозировки, продолжительность, преимущественный выбор препарата, учет коморбидных состояний и т.п.) нуждаются в дальнейшем изучении с организацией и проведением соответствующих исследований [25–28, 32].

Заключение. Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что совокупная частота ВТЭО у пациентов с COVID-19 составила 17,0%. Повышенная концентрация D-димера у больных SARS-CoV-2 встречалась достаточно часто и являлась предиктором летального исхода. Отличительной чертой COVID-19-ассоциированной коагулопатии является так называемое «тромбо-воспаление», наиболее выраженное в легочных сосудах, что лежит в основе поражения органов и систем при новой коронавирусной инфекции. Наиболее значимыми маркерами COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются уровни D-димера, протромбинового времени, фибриногена крови. Профилактика тромбоэмболических осложнений показана всем госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2. Для коррекции нарушений гемокоагуляции препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины. Тактика первичной профилактики тромбоэмболических осложнений у госпитализированных и амбулаторных пациентов требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020; 141 (23): 1930–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (3): 129–48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801. Russian (Шляхо Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 129–48. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801).
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020; 296 (3): 189–91. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1421–4. DOI: 10.1111/jth.14830.
- Middelorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1995–2002.
- Julien P, Julien G, Morgan C, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020; (142): 184–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
- Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Porembskaya OYa, et al. COVID-19-associated coagulopathy: a review of current guidelines for diagnosis, treatment and prevention. *Ambulatory Surgery* 2020; (3-4): 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51. Russian (Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Амбулаторная хирургия* 2020; (3-4): 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51).
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2020; 159 (3): 1182–96. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
- Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol* 2021; (18): 194–209. DOI: 10.1038/s41569-020-00469-1.
- Tang W, Stitham J, Jin Y, et al. Aldose Reductase — Mediated Phosphorylation of p53 Leads to Mitochondrial Dysfunction and Damage in Diabetic Platelets. *Circulation* 2014; 129 (15): 1598–1609. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005224.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (25): e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
- Leslie, M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science* 2010; (328): 562–4. DOI: 10.1126/science.328.5978.562.
- Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in COVID-19 patients. *Blood* 2020; (136): 1317–29. DOI: 10.1182/blood.2020007214.
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; (20): 389–91. DOI: 10.1038/s41577-020-0343-0.
- Xiang Y, Hwa J. Regulation of VWF expression, and secretion in health and disease. *Current opinion in hematology* 2016; 23 (3): 288–93. DOI: 10.1097/MOH.000000000000230.
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology* 2020; 7 (8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352–3026(20)30216–7.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation* 2020; 22 (2): 95–7. DOI: 10.3316/informit.196503333515429.
- Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci* 2020; (260): 118431. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118431.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033–40. DOI: 10.1182/blood.2020006000.
- Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya* 2020; 30 (5): 645–57. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657. Russian (Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология* 2020; 30 (5): 645–57. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657).
- Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (10 Dec 2021). Russian (Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 10.12.2021).
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1023–6. DOI: 10.1111/jth.14810.
- Arutyunov GP, Koziolova NA, Tarlovskaya EI, et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Cardiology* 2020; 60 (5): 9–19. Russian (Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология* 2020; 60 (5): 9–19).
- Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb Haemost* 2020; 120 (7): 1004–24. DOI: 10.1055/s-0040-1713152.
- Viecca M, Radovanovic D, Forleo GB, et al. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacological research* 2020; (158): 104950.
- Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1020–2. DOI: 10.1111/jth.14821.
- Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood advances* 2021; 5 (3): 872–88. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
- ATTACC, ACTIV-4a & REMAP-CAP multiplatform RCT. Results of interim analysis. January 28, 2021. URL: <https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/1b4fc749-a567-eb11-912e-00505601089b> (25 March 2021).
- COVID-19 Anticoagulation Trials 'Paused' for Futility, Safety. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/943085> (25 March 2021).
- Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation

Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.4152.

36. Cohoon KP, De Sanctis Y, Haskell L, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis among patients recently hospitalized for acute infectious diseases: a subgroup analysis of the MAGELLAN study. *J Thromb Haemost* 2018; (16): 1278–87. DOI: 10.1111/jth.14146.

37. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; (380): 711–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468.

38. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anti-coagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020; (18): 1320–3. DOI: 10.1111/jth.14871.

39. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; (25): 1076029619886022. DOI: 10.1177/1076029619886022.

40. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, et al. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013; 91 (5): 437–41. DOI: 10.1111/ejh.12179.

41. Strokov AG, Poz YL. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2010; 12 (4): 80–5. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-4-80-85. Russian (Строков А.Г., Поз Я.Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2014; 12 (4): 80–5. DOI: 10.15825/1995-1191-2010-4-80-85).

42. Rismanbaf A. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8 (1): e29.