



Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию

Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) в тяжелых случаях приводит к цитокиновому шторму, системному воспалительному ответу и коагулопатии, которая является одним из самых неблагоприятных прогностических факторов. Коагулопатия при COVID-19 сопровождается выраженным повышением уровня D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена, тогда как отклонение других показателей (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) в начале болезни встречается относительно редко. Всем пациентам предлагается проведение скрининг-теста на коагуляцию, включая определение уровня D-димера и фибриногена. При коагулопатии, связанной с COVID-19, необходимо проводить эмпирическую антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбозов эмболий, у всех госпитализированных пациентов, а также стандартную поддерживающую терапию сепсисиндуцированной коагулопатии или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Хотя высокий уровень D-димера и коагулопатию потребления относят к предикторам смертности при COVID-19, не рекомендуется использование высоких доз антикоагулянтов при отсутствии других клинических показаний.

Ключевые слова: COVID-19, нарушение свертываемости крови, коагулопатия, тромбоз, тромбоз эмболия, антикоагулянтная терапия, профилактика.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) представляет собой новую коронавирусную болезнь 2019 г. с инфицированием человека, которая обозначена Всемирной организацией здравоохранения как COVID-19. Пандемия COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире. Летучие мыши и птицы служат типичными хозяевами коронавируса с зоонозным распространением и давно доказанным путем передачи от животного к животному и человеку [1, 2].

SARS-CoV-2 подобен вирусам SARS (вирус тяжелого острого респираторного синдрома) и MERS (вирус ближневосточного респираторного синдрома), относится к семейству *Coronaviridae* с одноцепочечным РНК-геномом и содержит поверхностный гликопротеин, который придает ему характерную корону на электронно-микроскопическом изображении [3]. Эти пепломеры известны как спайковые (шиповидные) белки, или S-белки, и считается, что они ответственны за свойственный вирусу тропизм, поскольку взаимодействуют только со специфическими рецепторами на поверхностях клеток органов-ми-

шеней [4, 5]. SARS-CoV-2 преимущественно нацелен на респираторный эпителий, где он попадает в клетки организма через рецептор ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) [5, 6].

Во всем мире наблюдается возрастание числа пациентов с COVID-19, у которых развиваются нарушения коагуляции и высокая распространенность тромбоэмболических осложнений [7]. Венозные тромбозы и тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются частыми осложнениями при COVID-19. Кроме тромбоза глубоких вен голени и ТЭЛА описаны случаи артериальных тромбозов и тромбозов в экстракорпоральных контурах [8]. У пациентов с COVID-19 часто наблюдаются одышка, гипоксемия и нестабильная гемодинамика вследствие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), и в подобных клинических ситуациях венозные тромбозы могут не учитываться [9, 10]. Для стандартной визуализации используется в основном мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) без контрастного усиления ввиду тяжести состояния больных и высокого риска инфицирования медицинского персонала.

При тяжелом течении COVID-19 имеют место два разных патологических механизма нарушения свертывающей системы крови, проявляющихся характерными клиническими симптомами. В легких и, возможно, в других органах происходит локальное поражение эндотелия сосудов, приводящее к ангиопатии, активации и

Кафедра пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.
Эльдар Хусеевич Анаев – докт. мед. наук, профессор.
Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент.
Контактная информация: Анаев Эльдар Хусеевич, dissovvet-pulmo@mail.ru

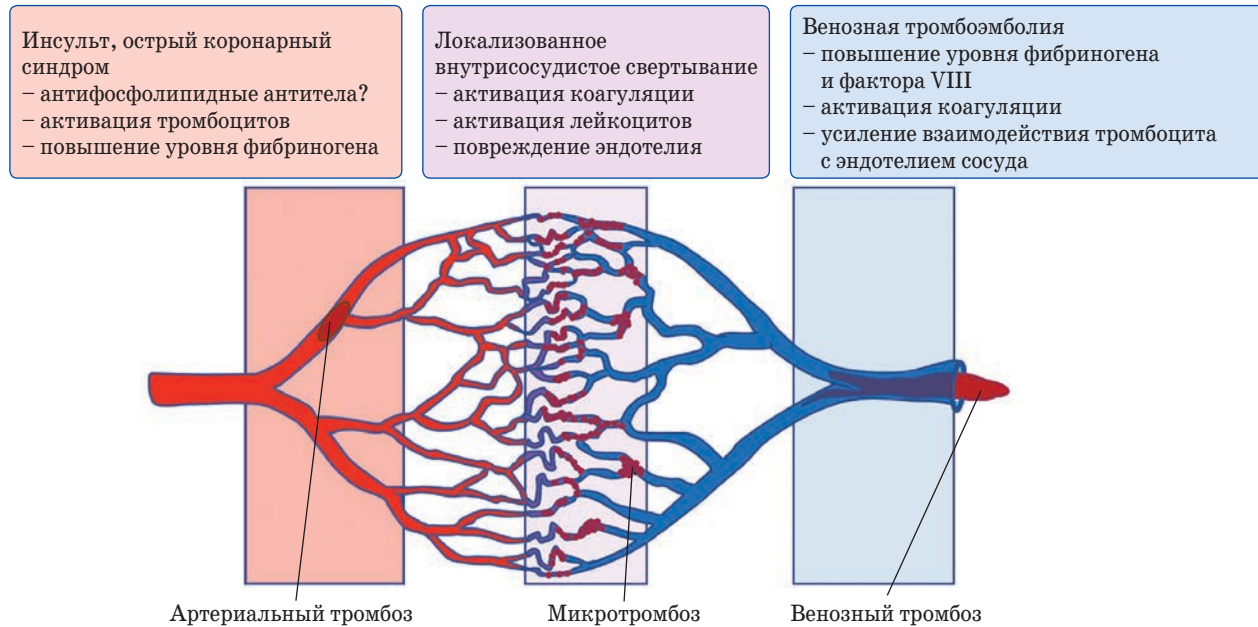


Рис. 1. Различные варианты образования тромба при COVID-19 [16].

агрегации тромбоцитов с формированием тромбов и сопутствующему потреблению тромбоцитов [11, 12]. Системная гиперкоагуляция и гиперфибриногемия значительно повышают вероятность тромбоза крупных сосудов и тромбоэмболических осложнений, включая ТЭЛА, которые выявляются у 20–30% пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) (рис. 1) [13–16].

Повышение уровня фибриногена и фактора VIII, активация коагуляции, прямое повреждающее воздействие вируса на эндотелий, а также усиление взаимодействия тромбоцита с эндотелием сосуда играют важную роль в развитии тромбоцитарных осложнений. Кроме того, при COVID-19 может иметь место и повышенное свертывание в капиллярах легких. Также отмечается высокая распространенность артериальных тромбозов, недавно было выдвинуто предположение об участии в этом процессе антител к фосфолипидам.

Ввиду важной роли активации коагуляции у тяжелых пациентов с COVID-19 в настоящем обзоре обобщены современные знания о нарушениях коагуляции, возникающих при COVID-19, и принципы ведения пациентов с коагулопатией. Подходы к лечению обсуждаются в контексте известных методов и уникальных нарушений, свойственных COVID-19.

Распространенность коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Коагулопатия – типичный признак инфекции, которую вызывает SARS-CoV-2, а повышение уровня D-димера является наиболее частой

лабораторной находкой. В крупном исследовании, включавшем 560 пациентов, было выявлено увеличение содержания D-димера в 46,4% случаев, из них 43% пациентов страдали легкой и среднетяжелой COVID-19, а 60% больных в тяжелом состоянии находились в ОИТ [17]. Еще в одном исследовании высокий уровень D-димера был связан с неблагоприятным прогнозом болезни [18]. При обследовании 343 пациентов с COVID-19 было установлено, что пограничное значение уровня D-димера 2,0 мг/л может быть предиктором летального исхода (чувствительность 92,3%, специфичность 83,3%) [19]. Позднее N. Tang et al. сообщили о повышении концентрации D-димера и продуктов распада фибрина, а также о незначительном и умеренном увеличении протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при COVID-19 [20]. Следует отметить, что критериям сепсисиндуцированной коагулопатии соответствовали 71,4% умерших и 0,6% выживших пациентов.

Содержание тромбоцитов в периферической крови у пациентов с COVID-19 варьирует по данным разных исследований. В проведенном метаанализе было выявлено достоверно низкое количество тромбоцитов у тяжелых пациентов с COVID-19 (взвешенная разность средних $-31,0 \times 10^9/\text{л}$; 95% доверительный интервал $-35,0 \dots -29,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения была связана с 5-кратным повышением риска развития тяжелой степени заболевания с присоединением вторичных инфекций [21]. Однако, как отмечалось выше, тромбоцитопения не относится к



частым находкам при COVID-19 [22]. В одном исследовании количество тромбоцитов $<100,0 \times 10^9/\text{л}$ было выявлено только у 8% тяжелых больных в ОИТ и лишь у 4% госпитализированных пациентов [23]. В другом исследовании при сравнении количества тромбоцитов у пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19 и другими инфекциями, были обнаружены незначительные клинические различия ($215,0 \pm 100,0 \times 10^9/\text{л}$ против $188,0 \pm 98,0 \times 10^9/\text{л}$) [24].

Отсутствие тромбоцитопении опровергает наличие коагулопатии потребления, типичной для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Предполагается, что увеличение содержания тромбоцитов у пациентов с COVID-19 связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и ИЛ-6, продуцируемых макрофагами и моноцитами в легких, и активированные тромбоциты могут способствовать повреждению легких [25, 26]. Интересно, что лишь у 6,4% умерших пациентов с COVID-19 был ДВС-синдром согласно критериям ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза) [27]. Последние данные свидетельствуют о том, что коагулопатия при COVID-19 отличается от ДВС-синдрома, вызванного бактериальной инфекцией, относительно минимальными изменениями количества тромбоцитов, показателей антитромбина, ПТВ и АЧТВ [20, 28].

Связь с повышенным тромбозом капилляров, высоким содержанием лактатдегидрогеназы и ферритина, а также с умеренным увеличением ПТВ и АЧТВ напоминает тромботическую микроангиопатию [29]. Хотя тромбоцитопения и гемолитическая анемия редко встречаются при COVID-19, клинические проявления с повышением уровня D-димера, повреждением сосудистого эндотелия и поражением многих органов также являются общими признаками атипичного гемолитического уремического синдрома [30].

Изменения коагуляции и фибринолиза

При вирусных инфекциях система свертывания активируется для защиты хозяина, а именно для ограничения распространения патогенных микроорганизмов [29]. Первоначально возникает адаптивная ответная реакция плазменного гемостаза, которая связана с системным воспалительным ответом. В результате повышения воспалительной активности содержание фибриногена значимо увеличивается и продуцируется тромбин [31]. Усиленная продукция цитокинов при вирусной инфекции также стимулирует дополнительные прокоагулянтные реак-

ции с повышенной экспрессией тканевого тромбопластина, который является основным инициатором активации при коагуляции. Однако другие факторы, такие как фосфатидилсерин на клеточной мембране, NETs (нейтрофильные внеклеточные ловушки) и DAMPs (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), также могут быть вовлечены в прокоагулянтный профиль при COVID-19 [32]. Несколькими авторами было выявлено повышение титров антител к фосфолипидам, которые могут индуцировать артериальный тромбоз [8], поэтому в будущих исследованиях целесообразно изучить место системы коагуляции при инсульте и остром коронарном синдроме.

Ранее был описан бронхоальвеолярный гемостаз при остром повреждении легких и ОРДС, сопровождающийся внутрилегочной депозицией фибрина [33]. В случаях бактериальной инфекции при определении факторов коагуляции и фибринолиза в жидкости бронхоальвеолярного лаважа были отмечены усиление внутрилегочного образования тромбина, недостаточно сбалансированная физиологическая антикоагуляция и подавление фибринолиза, опосредующие патогенез ОРДС [34]. При COVID-19 повышается прокоагулянтная активность с участием тканевого тромбопластина, а активность плазмина подавляется уменьшением активатора плазминогена урокиназного типа и повышением ингибитора активатора плазминогена-1 [35, 36]. H.L. Ji et al. продемонстрировали активацию плазмина и повышение фибринолитической активности, приводящие к повышению уровня D-димера при COVID-19. Было также выявлено, что высокая активность плазмина, наблюдающаяся при сахарном диабете, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях, увеличивает вирулентность и контагиозность вируса SARS-CoV-2 посредством расщепления его спайковых белков [37]. Острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19 предполагает воспаление и диффузное альвеолярное повреждение с экссудацией, имитирующее сепсисиндуцированный ОРДС с преобладанием лимфоцитов [38].

L. Gattinoni et al. предположили два различных механизма повреждения легких при ОРДС – L-тип и H-тип [39]. L-тип характеризуется низкой эластичностью и высокой податливостью, что редко встречается при ОРДС, в то время как H-тип демонстрирует высокую эластичность и низкую податливость, что характерно для ОРДС. Авторы объясняют, что основной причиной гипоксемии при L-типе является нарушение перфузии, вызванное вазоконстрикцией и высокой

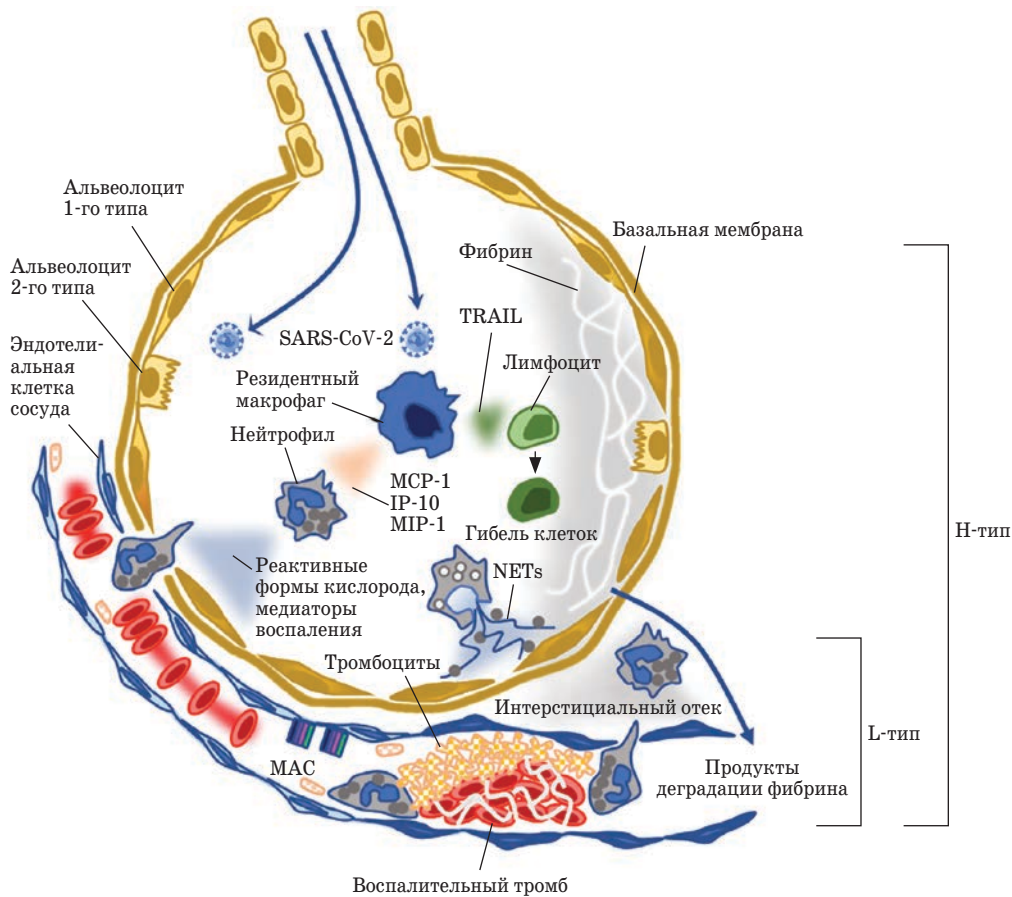


Рис. 2. Повреждение легких при COVID-19 [16]. IP-10 – интерферониндуцируемый белок 10, МАС – мембраноатакующий комплекс, MCP-1 – монокитарный хемотаксический белок 1, MIP-1 – белок воспаления макрофагов 1, TRAIL – связанный с фактором некроза опухолей α лиганд, индуцирующий апоптоз.

фракцией шунта. Напротив, высокая эластичность при H-типе может приводить к отеку легких. Предполагается, что внутрисосудистое свертывание и образование сгустков помимо вазоконстрикции способствуют нарушению перфузии. Результаты, упомянутые выше, позволяют предположить, что прокоагулянтные изменения наблюдаются как во внутриальвеолярном, так и во внутрисосудистом пространстве (рис. 2).

Инфекция COVID-19 вызывает острое повреждение легких в результате активации макрофагов и нейтрофилов, апоптоза лимфоцитов. Макрофаги продуцируют цитокины и хемокины, включая MCP-1 (монокитарный хемотаксический белок 1), IP-10 (интерферониндуцируемый белок 10), MIP-1 (белок воспаления макрофагов 1), и высвобождают эти медиаторы в альвеолярное пространство. Повышенный уровень TRAIL (связанный с фактором некроза опухолей α лиганд, индуцирующий апоптоз) стимулирует апоптоз лимфоцитов. COVID-19 также вызывает повреждение эндотелия сосудов путем активации системы комплемента, что приводит к увеличению проницаемости и образованию воспалительных тромбов. В результате активации фибринолитической системы в циркуляторное русло поступают фрагменты деградации

фибрина (D-димеры). При превалировании изменений в кровеносном сосуде и относительно умеренном повреждении альвеолярного пространства состояние рассматривается как L-тип, тогда как при распространении повреждения на альвеолярное пространство оно превращается в H-тип (см. рис. 2) [16].

Действительно, M. Dolhnikoff et al. сообщили о фибриновых тромбах в легочных артериолах в областях как поврежденной, так и сохраненной паренхимы легких. Повреждение эндотелия легочных капилляров также ускоряется за счет поражения эндотелия сосудов [40]. SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные клетки через рецептор ACE2 [41]. Быстрая репликация вируса вызывает массивный апоптоз эндотелиальных клеток и приводит к потере антикоагулянтной функции в просвете сосудов. При COVID-19 помимо нарушений коагуляции/фибринолиза и функции тромбоцитов прокоагулянтному изменению способствует повреждение и дисфункция эндотелия (рис. 3).

Существует 4 основных фактора, которые ускоряют формирование тромбоза: 1) SARS-CoV-2-индуцированный цитокиновый шторм активирует коагуляцию. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β и ИЛ-6,



стимулируют экспрессию тканевого тромбопластина на иммунных клетках и инициируют активацию системы свертывания; 2) фибринолитическая система подавляется за счет уменьшения активности активатора плазминогена урокиназного типа и повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1; 3) тромбоциты активируются различными провоспалительными цитокинами, а поврежденный эндотелий легко связывается с тромбоцитами; 4) дисфункция клеток эндотелия, вызванная воспалением, дополнительно ускоряет тромботическую реакцию.

Воспалительные тромбы, нарушение микроциркуляции и функций органов

В основе COVID-19 лежит мультисистемное воспаление с нарушением свертываемости крови. При COVID-19 повышены уровни различных провоспалительных цитокинов, а цитокиновый шторм ответственен за прогрессирование и модификацию болезни. Фактор некроза опухоли α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, интерферон- γ и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор являются типичными цитокинами, которые опосредуют воспаление и коагуляцию. Наряду с повышением уровня цитокинов в крови их содержание также увеличивается в легких. Y. Xiong et al. обнаружили у пациентов с COVID-19 повышенные уровни хемокинов, таких как MCP-1, IP-10 и MIP-1, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [42]. Цитокиновый шторм приводит к системному внутрисосудистому свертыванию, полиорганной недостаточности и летальному исходу [43]. Было отмечено, что полиорганная недостаточность наиболее часто возникает у пациентов с сепсисом и коагулопатией и ингибирование продукции тромбина может привести к снижению летальности [44].

В исследовании, включавшем в общей сложности данные более 46 000 больных COVID-19, распространенность ОРДС составила 28,8%, частота полиорганной недостаточности – 8,5%, летальность – 6,8% [45]. Таким образом, регуляция повышенной продукции цитокинов является основной целью лечения, направленного на подавление ИЛ-1 и ИЛ-6. Соответствующие препараты в настоящее время проходят клинические испытания [25]. Множественные медиаторы воспаления также могут вызывать повреждение микроциркуляции и образование тромба. При посмертной оценке легочных артерий с использованием иммунной окраски каспазой-3 были выявлены нейтрофильная и мононуклеарная клеточная инфильтрация, апоптоз эндотелиальных и мононуклеарных клеток [11].

Венозный тромбоз и ТЭЛА

Ограничение двигательной активности, воспалительный процесс, активация коагуляции и подавление активности фибринолиза повышают риск венозных тромбозов и ТЭЛА. Число работ, в которых указывается на повышенный риск венозных тромбозов и ТЭЛА при COVID-19, неуклонно возрастает [7, 46]. При обследовании 81 пациента с обусловленной COVID-19 пневмонией, получавшего лечение в ОИТ, бессимптомный тромбоз вен нижних конечностей был выявлен в 25% случаев [47]. Еще в одном исследовании, включавшем пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-1, тромбоз вен был выявлен у 20,5% пациентов, а ТЭЛА – у 11,4% [48]. При обследовании 184 пациентов, получавших лечение в ОИТ, венозный тромбоз был обнаружен у 27% лиц и артериальные тромботические события – у 3,7% [13]. Следует отметить, что распространенность венозного тромбоза и ТЭЛА недооценивается вследствие ограничения проведения МСКТ с контрастным усилением у больных в критическом состоянии. Концентрация также не может точно свидетельствовать о наличии тромбоза, поскольку его высокий уровень часто наблюдается при критических состояниях. Следовательно, всем пациентам в тяжелом состоянии следует проводить профилактику венозной тромбоэмболии (ВТЭ), предпочтительно с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), независимо от уровня D-димера. В случае внезапного ухудшения состояния больного с увеличением потребности в кислороде, при правожелудочковой недостаточности и/или шоке прежде всего необходимо исключить ТЭЛА [49].



Рис. 3. Тромбообразование при COVID-19 [16].



Алгоритм ведения пациентов с коагулопатией при COVID-19

Временный алгоритм по распознаванию и лечению коагулопатии при COVID-19 разработан ISTH (рис. 4). Для определения прогноза у всех пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуется измерять простые лабораторные маркеры: D-димер, ПТВ, тромбоциты и фибриноген (в порядке убывания важности) [49]. Уровень маркеров может помочь при выявлении пациентов, которым требуется госпитализация и тщательный мониторинг лабораторных показателей [50]. При использовании алгоритма следует учитывать наличие у пациента того или иного заболевания (например, патология печени) или прием лекарственных препаратов (например, антикоагулянты), которые могут повлиять на уровень параметра.

У всех госпитализированных пациентов необходимо мониторить показатели тромбоцитов, фибриногена и ПТВ. Концентрацию D-димера желательно определять у всех больных COVID-19. Следует отметить, что значимым считается повышение уровня D-димера в 3–4 раза. В настоящее время доказана связь повышенного уровня D-димера с высокой смертностью у пациентов с COVID-19 [15, 49]. Таким образом, D-димер является маркером тяжести заболевания и худшего прогноза, но нет доказательств в пользу его эффективности в качестве биомаркера, предсказывающего необходимость усиления антикоагулянтной терапии [20]. При ухудшении клинического состояния пациента и/или параметров крови оправданным является перевод в

ОИТ, следует рассмотреть вопрос о переливании препаратов крови или проведении “экспериментальной” терапии в зависимости от ситуации.

Антикоагулянтная терапия

При COVID-19 гепарины используются с целью профилактики ВТЭ и для предотвращения образования воспалительных тромбов. Временное руководство ISTH рекомендует назначение НМГ в профилактической дозе всем пациентам с COVID-19, нуждающимся в госпитализации, при отсутствии противопоказаний (активное или недавнее кровотечение, количество тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$) [49]. При тяжелой почечной недостаточности показан тщательный мониторинг, причем отклонение от нормы ПТВ и АЧТВ не является противопоказанием к лечению НМГ.

В исследовании F.A. Klok et al., включавшем 184 тяжелых пациента с COVID-19, находящихся в трех ОИТ и получавших гепарины в профилактической дозе, у 25 больных были выявлены венозные тромбозы. Следует отметить, что в 2 из 3 ОИТ первоначально использованные дозы НМГ были ниже стандартных и повышались со временем. Возраст пациента и коагулопатия были независимыми предикторами тромботических событий. Результаты этого исследования позволяют предположить, что у тяжелых пациентов с COVID-19 ВТЭ может развиваться на фоне введения НМГ в профилактической дозе [13].

Ретроспективное исследование, проведенное в Китае, включало 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19, 99 из которых получали гепа-

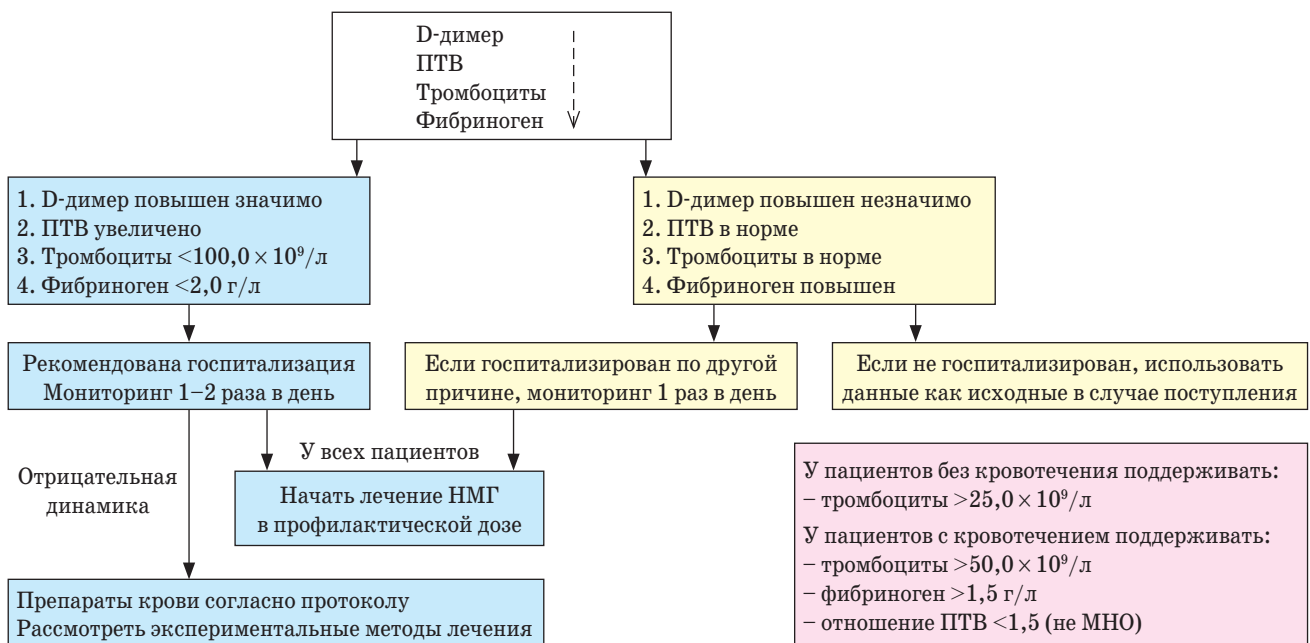


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения коагулопатии при COVID-19 [49]. МНО – международное нормализованное отношение.



рин в профилактической дозе. Была обнаружена более низкая смертность больных с коагулопатией при лечении гепаринами в сравнении с пациентами, не получавшими антикоагулянты (40,0 против 64,2%; $p = 0,029$). У пациентов с повышенным содержанием D-димера (в 6 раз и более превышающим верхний предел нормы) смертность была ниже среди тех, кто получал гепарин, чем среди тех, кто его не получал (32,8 против 52,4%; $p = 0,017$) [51]. Гепарин обладает противовоспалительными свойствами, нейтрализует DAMPs, защищает эндотелиальные клетки за счет снижения токсичности гистонов в плотных контактах эндотелия, уменьшения отека легких и транссудации. Это может служить дополнительным преимуществом гепарина при COVID-19, которая сопровождается значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов [52].

В многоцентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 150 пациентов с COVID-19 и ОРДС, которые получали антикоагулянты в профилактической (80%) или лечебной (20%) дозе, ТЭЛА была выявлена в 16,7% случаев. Авторы отметили 6-кратное увеличение частоты ТЭЛА в сравнении с пациентами с ОРДС, не связанным с COVID-19 [53].

Антитромботические препараты для лечения пациентов с COVID-19 приведены в табл. 1. Необходимо соблюдать осторожность при применении гепаринов в лечебной дозе. Общая эффективность гепаринов еще обсуждается [4].

В дополнение к профилактической терапии пероральные антикоагулянты оказывают противовоспалительное действие. G.J. Glas et al. предложили введение таких антикоагулянтов, как антитромбин и активированный белок C, для лечения классического ОРДС [33]. Еще в одном исследовании для лечения микротромбов в легких при ОРДС использовался активатор тканевого плазминогена. Однако эффективность этих методов в настоящее время не доказана [54, 55].

Существует несколько экспериментальных методов лечения, в том числе восполнение содержания антитромбина и использование рекомбинантного тромбомодулина, основанных на гипотезе избыточного образования тромбина, а также иммуносупрессивная терапия, включая ингаляционные препараты, которые могут контролировать “иммунотромбоз” (двунаправленная связь между воспалением и тромбозом).

Тромболитическая терапия у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 вне рамок клинического исследования не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы эффективности тромболитиков и высокого риска неблаго-

Таблица 1. Рекомендации по назначению нефракционированного гепарина и НМГ при лечении COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Лечебная доза
Эноксапарин натрия (подкожно)	40 мг (4000 МЕ) 1 раз в сутки	1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки
Надропарин кальция (подкожно)	2850 МЕ 1 раз в сутки	171 МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки
Далтепарин натрия (подкожно)	5000 МЕ 1 раз в сутки	200 МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки
Тинзапарин натрия (подкожно)	4500 МЕ 1 раз в сутки	175 МЕ/кг массы тела 1 раз в сутки
Фондапаринукс натрия (подкожно)	2,5 мг 1 раз в сутки	7,5 мг 1 раз в сутки
Гепарин нефракционированный	5000 ЕД 2–3 раза в сутки (подкожно)	Внутривенно или подкожно, дозу титровать под контролем лабораторных показателей

приятных событий, за исключением других клинических показаний для тромболиза (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый ишемический инсульт или массивная ТЭЛА с высокой степенью риска) [56].

Антиагрегантная терапия

Применение антиагрегантов при COVID-19 упоминается в единичных публикациях. Не описано тяжелых кровотечений у данной категории пациентов. Хотя при COVID-19-коагулопатии тромбоциты могут быть вовлечены в местный и системный тромботический ответ, добавление ингибитора тромбоцитов к нефракционированному гепарину или НМГ в терапевтических дозах увеличивает риск возникновения кровотечений. Этот феномен наблюдается при остром коронарном синдроме, когда терапия антикоагулянтами и антиагрегантами может снижать частоту артериального тромбоза, но при этом повышается риск кровотечения. Кровотечение также является частым осложнением у больных, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации.

По данным наблюдения за 12 пациентами с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которые получали профилактическую антикоагулянтную терапию, добавление дипиридамола в дозе 150 мг/сут было связано со значимым увеличением количества тромбоцитов и лимфоцитов и снижением уровня D-димера в сравнении с пациентами контрольной группы. Таким образом, лечение дипиридамолом наряду с уменьшением репликации вируса и иммуномодулирующим действием подавляет состояние гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. Для подтверждения этих терапевтических эффектов необходимы более крупные клинические исследования [57].



Таблица 2. Антикоагулянтные препараты, рекомендуемые для профилактики ВТЭ после выписки из стационара

Параметры	Исследование MAGELLAN	Исследование APEX
Препарат	Ривароксабан 10 мг ежедневно в течение 31–39 дней Эноксапарин 40 мг ежедневно в течение 6–14 дней	Бетриксабан 160 мг 1 раз, затем 80 мг ежедневно в течение 35–42 дней Эноксапарин 40 мг ежедневно в течение 6–14 дней
Коррекция дозы	Нет	Бетриксабан 80 мг 1 раз, затем 40 мг ежедневно, если клиренс креатинина 15–29 мл/мин или одновременное применение ингибитора гликопротеина-Р
Основные критерии включения	Возраст 40 лет и старше Госпитализация с острым заболеванием Резкое ограничение подвижности в течение 4 дней и более Факторы риска ВТЭ	Возраст 40 лет и старше Госпитализация с острым заболеванием Ограничение подвижности в течение 4 дней и более Факторы риска ВТЭ
Основные сопутствующие заболевания	Хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК по NYHA) Онкологическое заболевание Острый ишемический инсульт Острое инфекционное или воспалительное заболевание Острая дыхательная недостаточность	Острая декомпенсированная сердечная недостаточность Острая дыхательная недостаточность Острое инфекционное заболевание Острая ревматическая болезнь Острый ишемический инсульт
Дополнительные факторы риска	Варикозное расширение вен III–IV степени Хроническая венозная недостаточность Онкологическое заболевание в анамнезе ВТЭ в анамнезе Хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК по NYHA) Тромбофилия Серьезная операция или травма 6–12 нед назад Гормонозаместительная терапия Возраст 75 лет и старше Ожирение (индекс массы тела ≥ 35 кг/м ²) Острое инфекционное заболевание, требующее госпитализации	Возраст 75 лет и старше <i>или</i> возраст 60–74 года с повышением уровня D-димера в 2 раза и более <i>или</i> возраст 40–59 лет с повышением уровня D-димера в 2 раза и более и ранее перенесенная ВТЭ <i>или</i> онкологическое заболевание
Обозначения: ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).		

Следует отметить, что для большинства ингибиторов P2Y₁₂ свойственен длительный период полувыведения и у них нет антидотов [58]. Кроме того, исследование функции тромбоцитов затруднительно, а научные исследования биомаркеров активации тромбоцитов всё еще преждевременны. Тромбозы капилляров, глубоких вен и легочной артерии, по-видимому, связаны с аномально повышенным уровнем факторов свертывания и отсутствием обычных защитных свойств эндотелия сосудов. При этом роль активации тромбоцитов еще не определена.

Постгоспитальная антикоагулянтная терапия

Все опубликованные исследования, касающиеся профилактики венозных тромбозов и ТЭЛА при COVID-19, проводились среди госпитализированных пациентов в тяжелом состоянии. Таким образом, нет стандартных схем, которые позволяли бы рекомендовать антикоагулянтные препараты с профилактической целью нетяжелым пациентам и после выписки из стационара [56]. Профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА после выписки из стационара показана пациентам с постоянными факторами риска развития тромбозов и низким риском кровоте-

чения. Рекомендуется использовать стандартизованный подход для отбора пациентов, которым необходимо назначать профилактическую антикоагулянтную терапию. Показания разработаны на основании результатов крупных рандомизированных клинических исследований APEX и MAGELLAN [59, 60].

Для профилактики тромбозов рекомендуется использовать наиболее изученные пероральные антикоагулянты ривароксабан и бетриксабан, которые являются прямыми ингибиторами активированного фактора свертывания Ха, и НМГ эноксапарин. Коррекцию дозы эноксапарина следует проводить на основании массы тела пациента, функции почек и печени, а также с учетом лекарственного взаимодействия. Бетриксабан применяется у госпитализированных пациентов с факторами риска во время их нахождения в стационаре и в течение 35–42 дней после выписки. В отличие от других ингибиторов фактора свертывания Ха бетриксабан практически не метаболизируется цитохромом CYP3A4 и не обладает существенной почечной экскрецией. Этот препарат в Российской Федерации еще не зарегистрирован. Предлагается ограничить общую продолжительность постгоспитальной терапии на основании данных, полученных в клинических



исследованиях (эноксапарин – 6–14 дней, ривароксабан – 31–39 дней, бетриксабан – 35–42 дня) (табл. 2) [56].

При появлении у пациента клинических и/или инструментальных признаков тромбоза вен и ТЭЛА необходимо назначить НМГ в лечебной дозе (например, эноксапарин натрия подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Даже при отсутствии тяжелой симптоматики госпитализация показана пациентам с повышением уровня D-димера в 3–4 раза и более, при увеличении ПТВ и содержании тромбоцитов $<100,0 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена $<2,0$ г/л. Пациентов, которые до госпитализации получали пероральные антикоагулянты, следует перевести на лечение НМГ на 5–7 дней с последующим назначением ранее принимаемых препаратов на длительное время. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19 рекомендовано продолжить их прием.

Заключение

Инфекция SARS-CoV-2/COVID-19 часто вызывает гиперкоагуляцию с воспалением, сопровождается повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что приводит к микроангиопатии, локальному образованию тромбов и системному нарушению коагуляции, приводящему у тяжелых пациентов к тромбозу крупных сосудов и тромбоэмболическим осложнениям, включая ТЭЛА. COVID-19-ассоциированная коагулопатия проявляется в виде повышения уровня фибриногена и D-димера и небольших изменений ПТВ, АЧТВ и уровня тромбоцитов на ранней стадии инфекции. Повышение уровня фибриногена коррелирует с увеличением содержания ИЛ-6. Высокий уровень D-димера при поступлении ассоциирован с повышенной смертностью пациентов, а повышение его уровня после поступления предшествует развитию полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома.

Скорее всего, коагулопатия связана с тяжестью заболевания и, как следствие, с тромбовоспалением, а не с вирусной активностью в организме. У пациентов с коагулопатиями вследствие инфекции наиболее важным является лечение основного заболевания. Поскольку в настоящее время нет стандартной противовирусной терапии COVID-19, считается, что микрососудистая и макрососудистая гиперкоагуляция возникает как тромбовоспалительная реакция на продолжающуюся инфекцию. В связи с этим рекомендуется проводить последовательный мониторинг коагуляционных тестов каждые 2–3 дня.

Профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА показана всем госпитализированным пациентам. При доказанной ВТЭ у госпитализированных пациентов с COVID-19 следует проводить полный 3-месячный курс антикоагулянтной терапии. В настоящее время в клинических исследованиях апробируются более высокие дозы НМГ, хотя во многих центрах для профилактики венозных тромбозов используются в основном средние дозы. Нет данных по оценке эффективности антикоагулянтной терапии для предотвращения тромбоза, прежде всего вызванного эндотелиальной дисфункцией. Необходимы дополнительные исследования для выявления и устранения факторов, которые приводят к микрососудистому и макрососудистому тромбозу.

Список литературы

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 Mar;579(7798):265-9.
2. Layton DS, Choudhary A, Bean AGD. Breaking the chain of zoonoses through biosecurity in livestock. *Vaccine* 2017 Oct;35(44):5967-73.
3. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus spike protein and tropism changes. *Advances in Virus Research* 2016;96:29-57.
4. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 Jun;135(23):2033-40.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020 Feb;395(10224):565-74.
6. Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever – a vascular disease? *Thrombosis and Haemostasis* 2003 Jun;89(6):967-72.
7. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European Heart Journal* 2020 May;41(19):1858.
8. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *The New England Journal of Medicine* 2020 Apr;382(17):e38.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA. Internal Medicine* 2020 Mar 13:e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Online ahead of print.
10. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Alfonso J, Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamizar-Peña ER, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramirez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI,



- Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019–COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020 Mar-Apr;34:101623.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020 May;395(10234):1417-8.
 - Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018 Feb;131(8):845-54.
 - Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020 Jul;191:145-7.
 - Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020 Apr 24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430. Online ahead of print.
 - Leonard-Lorant I, Delabranche X, Helms J, Pautet P, Collange O, Schneider F, Labani A, Bilbault P, Moliere S, Leyendecker P, Roy C, Ohana M. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020 Apr 23;201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561. Online ahead of print.
 - Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Critical Care Medicine* 2020 Sep;48(9):1358-64.
 - Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DS-C, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen KY, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z-Y, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, Li G, Zheng Z-J, Qiu S-Q, Luo J, Ye C-J, Zhu S-Y, Zhong N-S; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 2020 Apr;382(18):1708-20.
 - Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei J, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020 Mar;395(10229):1054-62.
 - Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 Jun;18(6):1324-9.
 - Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 Apr;18(4):844-7.
 - Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020 Jul;506:145-8.
 - Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Zhang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine* 2020 May;8(5):475-81.
 - 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, 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. *The Lancet* 2020 Feb;395(10223):497-506.
 - Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020 Apr 3;1-4. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8. Online ahead of print.
 - Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, Kritas S. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2020 Mar;34(2):1.
 - Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: unanswered questions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 Jun;18(6):1514-6.
 - Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang Zhou L, Wang K, Leng F, Wei S, Chen L, Liu HG. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chinese Medical Journal* 2020 Jun;133(11):1261-7.
 - Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2020 Jun;58(7):1116-20.
 - Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation* 2020 Jun;141(22):1739-41.
 - Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research* 2020 Jun;220:1-13.
 - Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Annals of Intensive Care* 2017 Dec;7(1):117.
 - Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Daßler-Plenker J, Guerci P, Huynh C, Knight JC, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *The Journal of Experimental Medicine* 2020 Jun;217(6):e20200652.
 - Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJH, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013 Jan;11(1):17-25.
 - Günther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, Grimminger F, Walmrath D, Temmesfeld-Wollbrück B, Seeger W. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000 Feb;161(2 Pt 1):454-62.
 - Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Critical Care Medicine* 2003 Apr;31(4 Suppl):S213-20.
 - Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJM, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*. 2013 Aug;4(4):e00271-13.
 - Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiological Reviews* 2020 Jul;100(3):1065-75.
 - Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology* 2020 May;73(5):239-42.
 - Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine* 2020 Jun;46(6):1099-102.



40. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, de Oliveira EP, Nascimento Saldiva PH, Mauad T, Negri EM. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 Jun;18(6):1517-9.
41. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine* 2020 Apr;46(4):586-90.
42. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, Guo D, Hu W, Yang J, Tang Z, Wu H, Lin Y, Zhang M, Zhang Q, Shi M, Liu Y, Zhou Y, Lan K, Chen Y. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections* 2020 Dec;9(1):761-70.
43. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections* 2020 Dec;9(1):727-32.
44. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2019 Nov;17(11):1989-94.
45. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020 Apr 3;10.1002/jmv.25822. doi: 10.1002/jmv.25822. Online ahead of print.
46. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020 Mar;2(2):e200067.
47. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 Jun;18(6):1421-4.
48. Chong PY, Chui P, Ling AE, Franks TJ, Tai DYN, Leo YS, Kaw GJL, Wansaicheong G, Chan KP, Oon LLE, Teo ES, Tan KB, Nakajima N, Sata T, Travis WD. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2004 Feb;128(2):195-204.
49. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 May;18(5):1023-6.
50. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology* 2009 Apr;145(1):24-33.
51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 May;18(5):1094-9.
52. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 May;18(5):1020-2.
53. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Gandet FF, Faf-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, 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 Medicine* 2020 Jun;46(6):1089-98.
54. Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, Williams CH, Vazquez Y, Krause GF. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: a final report on a phase I study. *The American Surgeon* 2001 Apr;67(4):377-82.
55. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS, Moore FA, Yaffe MB. Is there a role for tissue plasminogen activator as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2020 Jun;88(6):713-4.
56. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, Dager WE, Deitelzweig SB, Ellsworth S, Garcia D, Kaatz S, Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020 Jul;50(1):72-81.
57. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, Zhang Q, Wei Y, Wang X, Huang Y-Y, Shi Y, Xu Y, Xian H, Bai F, Ou C, Xiong B, Lew A-M, Cui J, Fang R, Huang H, Zhao J, Hong X, Zhang Y, Zhou F, Luo H-B. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020 Apr 20;10(7):1205-15.
58. Hobl EL, Derhaschnig U, Firbas C, Schoergenhofer C, Schwameis M, Jilma B. Reversal strategy in antagonizing the P2Y₁₂-inhibitor ticagrelor. *European Journal of Clinical Investigation* 2013 Dec;43(12):1258-61.
59. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, Hernandez AF, Gibson CM; APEX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *The New England Journal of Medicine* 2016 Aug;375(6):534-44.
60. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, Mebazaa A, Merli G, Schellong S, Spyropoulos AC, Tapson V; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England Journal of Medicine* 2013 Feb;368(6):513-23.

Coagulopathy in COVID-19: Focus on Anticoagulant Therapy

E.Kh. Anaev and N.P. Knyazheskaya

Severe cases of 2019 coronavirus disease (COVID-19) may result in a cytokine storm, systemic inflammatory response and coagulopathy, which is one of the worst prognostic factors. Coagulopathy in COVID-19 is characterized by a pronounced elevation of D-dimer levels and fibrin/fibrinogen degradation products, while abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and platelet count at the onset of the disease are relatively rare. We suggest that all patients should undergo a screening coagulation test, including D-dimer and fibrinogen. In COVID-19-associated coagulopathy, empiric anticoagulant therapy should be administered in order to prevent venous thrombosis and thromboembolism in all patients receiving hospital in-patient treatment, and standard maintenance therapy for sepsis-induced coagulopathy or disseminated intravascular coagulation syndrome should also be conducted. Although higher D-dimer levels and consumption coagulopathy have been identified as predictors of mortality in COVID-19, using higher doses of anticoagulants is not recommended unless there are other clinical indications.

Key words: COVID-19, coagulation disorder, coagulopathy, thrombosis, thromboembolism, anticoagulant therapy, prevention.