

Коагулопатия при COVID-19

Г.М.Галстян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Резюме

Нарушения гемостаза играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях COVID-19. Целью работы явилось подробное рассмотрение патогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК). При дебюте COVID-19 выявляется гиперкоагуляция, а коагулопатия потребления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) регистрируются обычно на поздних стадиях заболевания. В патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19 играют роль провоспалительные цитокины, гиперфибриногенемия, повышенное содержание в крови фактора Виллебранда, фактора VIII, нейтрофильных внеклеточных ловушек, активация тромбоцитов, выработка антифосфолипидных антител, микровезикулы. В лабораторных показателях выявляются повышенные плазменные концентрации D-димера, фибриногена, увеличение протромбинового времени и уменьшение количества тромбоцитов. Кумулятивная частота тромботических осложнений колеблется от 21 до 31 %. Факторами риска тромбозов являются пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз и высокая концентрация D-димера в плазме. Дифференциальный диагноз КИК следует проводить с ДВС-синдромом, сепсис-индуцированной коагулопатией, антифосфолипидным, гемофагоцитарным синдромами, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Возможно сочетание КИК с сепсисом, антифосфолипидным синдромом, гемофагоцитарным синдромом, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Основной терапией является лечение низкомолекулярными гепаринами. Приводятся рекомендации по лечению.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция 2019, гепарин, коагуляция, D-димер, фибриноген, протромбиновое время.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

Coagulopathy in COVID-19

Gennady M. Galstyan

National Research Center for Hematology: Novozykovskiy pr. 4, Moscow, 125167, Russia

Abstract

Hemostatic disorders play an important role in the pathogenesis and clinical manifestations of COVID-19. The purpose of the research was a detailed consideration of the pathogenesis, clinical manifestations, and methods of diagnosing and treatment of coronavirus-induced coagulopathy (CIC). At the onset of COVID-19, hypercoagulability is detected, and consumption coagulopathy and disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome are usually observed at later stages of the disease. In the pathogenesis of hypercoagulation in patients with COVID-19, pro-inflammatory cytokines, hyperfibrinogenemia, increased blood levels of von Willebrand factor, factor VIII, neutrophilic extracellular traps, platelet activation, production of antiphospholipid antibodies, microvesicles are of importance. Laboratory findings show increased plasma concentrations of D-dimer, fibrinogen, a longer prothrombin time and a decrease in the number of platelets. The cumulative incidence of thrombotic complications ranges from 21 to 31%. Thrombosis risk factors are intensive care unit stay, leukocytosis, and a high plasma D-dimer concentration. Differential diagnosing of CIC should be carried out with disseminated intravascular coagulation, sepsis-induced coagulopathy, antiphospholipid, hemophagocytic syndromes, thrombotic microangiopathy, and heparin-induced thrombocytopenia. CIC may be complicated by sepsis, antiphospholipid syndrome, hemophagocytic syndrome, thrombotic microangiopathy, and heparin-induced thrombocytopenia.

The main therapy is low molecular weight heparins treatment. Treatment recommendations are provided.

Key words: coronavirus infection 2019, heparin, coagulation, D-dimer, fibrinogen, prothrombin time.

Conflict of interests. The author declares the absence of conflict of interests.

For citation: Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 645–657 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

Новая коронавирусная инфекция (*COroNaVirus Disease 2019* — COVID-19) — инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2*). Это оболочечный РНК-вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus*, который является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV на 79 % [1, 2]. Впервые

вспышка этой инфекции зарегистрирована в г. Ухань (Китай) в декабре 2019 г., а уже 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила эту вспышку пандемией. Мир вступил, по образному выражению авторов из Италии, в *War to the knife* — в «войну не на жизнь, а на смерть» [3], причем не в переносном, а в прямом смысле слова. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2). Рецепторы АПФ-2 представлены на клет-

ках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолоциты II типа, поражение которых вирусом приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически проявляется развитием острого респираторного дистресс-синдрома у 41,8 % заболевших, при этом более чем в 50 % случаев наступил летальный исход [4]. Однако если продолжить сравнение борьбы с COVID-19 с войной, то можно сказать, что это война как минимум на два фронта: легочное поражение является наиболее ярким клиническим проявлением COVID-19, но есть и второй, нередко «невидимый фронт» в этой войне — это нарушения коагуляции, которые часто бывают скрыты и не распознаны. Нарушения коагуляции не только приводят к возникновению клинически значимых тромботических осложнений, но и играют роль в патогенезе коронавирусной инфекции, в т. ч. при поражении легких. Нарушения микроциркуляции вследствие микротромбозов могут значительно усугубить течение острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. Поэтому лечение COVID-19 обязательно должно включать мероприятия, направленные на коррекцию нарушений гемостаза. Изучение механизмов коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК) позволяет не только лучше понять патогенез заболевания, но и улучшить диагностику, открывает новые горизонты его лечения.

Цель настоящей работы — рассмотреть патогенез, клинические проявления и методы диагностики и методы лечения КИК.

Патогенез коронавирус-индуцированной коагулопатии

Чтобы попасть в клетку, SARS-CoV-2 использует белок-«шип» (*spike*, S-белок), которым он прикрепляется к рецептору на поверхности клетки-хозяина. Этим рецептором является АПФ-2 на поверхности альвеолоцитов II типа. Методом секвенирования РНК одиночных клеток показано, что экспрессия гена АПФ-2 ограничена небольшой популяцией альвеолоцитов II типа и АПФ-2 отсутствует в эндотелиальных клетках и альвеолярных макрофагах [5]. Рецептор-опосредованный эндоцитоз завершается проникновением вирусного нуклеокапсида в цитоплазму клетки, где вирусная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза полипротеинов pp1a и pp1ab. В следующий проход репликации / трансляции из них формируется копия РНК вируса, а также 8 отдельных мРНК-шаблонов для белков вирусов, которые бесконечно их генерируют [6]. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору. Он выделяется моноцитами, а также поврежденными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотели-

альными клетками. В результате образуется тромбин, что приводит к тромбозам альвеолярных капилляров [7]. Несмотря на то что при КИК воспаление и коагуляция являются ключевыми звеньями патогенеза, механизмы нарушений гемостаза отличаются от тех, которые наблюдаются при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и сепсис-индуцированной коагулопатии [8].

В прокоагулянтном ответе при сепсисе участвуют молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (*damage-associated molecular patterns*), и патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (*pathogen-associated molecular patterns*) [8]. При сепсисе происходит выброс провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, компоненты системы комплемента, которые индуцируют коагулопатию [9]. Кроме того, экспрессия тканевого фактора на моноцитах и макрофагах, активация нейтрофилов и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек (*Neutrophil extracellular traps*) также вызывают активацию свертывания и тромбозы [10, 11]. Нетоз — вид программируемой клеточной гибели нейтрофилов. Сопровождается выбросом из погибающих нейтрофилов смеси нитей, состоящих в основном из ДНК, белков гистонов и нуклеосом, которые также обладают прокоагулянтной активностью и повышают риск тромбозов. Этот тромбовоспалительный процесс приводит к эндотелиальному повреждению, увеличению генерации тромбина [12]. При сепсис-индуцированной коагулопатии / ДВС происходит угнетение фибринолиза вследствие повышенной продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что сопровождается тромбообразованием и органной дисфункцией [13]. Для выявления этих нарушений в критерии ДВС включены: выраженность тромбоцитопении, повышенная плазменная концентрация продуктов деградации фибрина (в т. ч. D-димера), увеличение показателя протромбинового времени и гипофибриногенемия [14]. В критерии сепсис-индуцированной коагулопатии входят увеличение показателя протромбинового времени, выраженность тромбоцитопении и тяжесть состояния пациента по шкале SOFA [15]. При ДВС / сепсис-индуцированной коагулопатии снижается плазменная активность естественных антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С [16].

При КИК реализуются иные механизмы. Сразу несколько групп исследователей указали, что коагуляционный профиль у пациентов с COVID-19 отражает выраженную гиперкоагуляцию, но не коагулопатию потребления или ДВС [17, 18]. Коагулопатия потребления — типичное проявление ДВС / сепсис-индуцированной коагулопатии, однако она не встречается в дебюте COVID-19. Интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 при COVID-19 могут вызывать тромбоцитоз и гиперфибриногеномию у пациентов с ОРДС, вызванным коронавирусом SARS-CoV [19]. При COVID-19 воспаление и гиперкоагуляция на ранних стадиях болезни

преимущественно локализованы в легких, и лишь в случае прогрессии заболевания и возникновении полиорганной дисфункции возникает ДВС. Выраженное повышение плазменной концентрации D-димера обусловлено нарушением регуляции локального фибринолиза в альвеолах урокиназным активатором плазминогена, высвобождаемого из альвеолярных макрофагов, что способствует развитию вирусной интерстициальной пневмонии, ОРДС и смерти при коронавирусной инфекции [19]. Поражение SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток, поверхность которых обильно экспрессирует АПФ2 (рецептор для SARS-CoV-2), ведет к массивному высвобождению активатора плазминогена [20]. В норме АПФ2 способствует антикоагулянтному действию сосудистого эндотелия. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 вызывает экспрессию тканевого фактора и подавляет систему протеина С [20]. При утяжелении течения COVID-19 со временем прокоагуляционная активность приводит к образованию фибрина, повышению концентрации фибриногена крови, активации тромбоцитов. Вследствие повреждения эндотелиальных клеток из них высвобождаются фактор Виллебранда и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, что усиливает образование тромбов в легочных капиллярах. Концентрация антигена фактора Виллебранда превышает таковую у здоровых лиц более чем в 5 раз, активность фактора свертывания VIII как белка острой фазы также повышается в плазме крови в 3 раза по сравнению со здоровыми лицами [18].

Как и при сепсисе, при COVID-19 установлено участие нейтрофильных внеклеточных ловушек. При обследовании 50 пациентов с COVID-19 и 30 здоровых лиц выявлено, что у пациентов по сравнению со здоровыми повышено содержание в крови 3 основных маркеров нетоза: внеклеточной ДНК, миелопероксидазы, связанной с ДНК, и цитруллинированного гистона H3. Причем большая концентрация внеклеточной ДНК в крови ассоциировалась с повышенным количеством тромбоцитов. Добавление плазмы крови пациентов с COVID-19 к нейтрофилам *in vitro* вызывало гибель последних путем нетоза [21]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки через электростатическое взаимодействие активируют контактный внутренний путь свертывания [22]. У пациентов с COVID-19 и тромбозами обнаружено высокое содержание в крови маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек по сравнению с контролем. В ретроспективном исследовании случай-контроль сравнили количество маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек у 11 пациентов с COVID-19 с тромбозами с контрольной группой, состоящей также из пациентов с COVID-19, соответствующей по возрасту и полу, у которых тромбозы не были выявлены [23]. Пациенты с тромбозами имели значительно более высокое содержание в крови маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек (внеклеточной ДНК, миелопероксидазы, связанной с ДНК, и цитруллинированного гистона H3), чем в контрольной группе. Имелась сильная корреляция между

маркерами нейтрофильных внеклеточных ловушек и концентрацией D-димера.

Еще один механизм вовлечения гемостаза в патогенез COVID-19 — это выработка антифосфолипидных антител. Китайскими авторами [24] описаны 3 пациента с COVID-19, у которых тромботические осложнения, проявившиеся тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами, возникли на 3, 10 и 18-й дни заболевания. При детальном обследовании у всех были обнаружены антитела к β_2 -гликопротеину-1, относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) классов G и A, а также антикардиолипидные антитела, относящиеся к IgA. Французскими авторами [25] при обследовании 56 пациентов с доказанным диагнозом COVID-19 у 25 (45 %) обнаружен волчаночный антикоагулянт, в то время как антитела к β_2 -гликопротеину и антикардиолипидные антитела выявлены только у 5 (10 %). В другом исследовании волчаночный антикоагулянт обнаружен у 50 (87,7 %) из 57 обследованных с COVID-19 [26]. Коварство волчаночного антикоагулянта при COVID-19 заключается в том, что, с одной стороны, у людей определяется увеличение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а с другой — течение заболевания осложняется при этом тромбозами. Более того, при наличии волчаночного антикоагулянта нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ при назначении гепарина.

Некоторые авторы [18] придают большое значение в развитии гиперкоагуляции при COVID-19 микровезикулам. Эти частицы являются цитоплазматическими микрочастицами, происходящими из тромбоцитов и моноцитов, и обладают прокоагулянтными свойствами.

Изменения параметров гемостаза при коронавирус-индуцированной коагулопатии

Очевидно, что знание патогенеза необходимо для понимания процессов, происходящих при КИК. Однако в условиях пандемии клиницистам при лечении пациентов с COVID-19 нужны простые диагностические критерии, которые позволяют установить диагноз КИК и определить исходя из этого тактику лечения.

Плазменная концентрация D-димера. Степень повышения концентрации D-димера в крови отражает тяжесть состояния больных. В исследовании, включающем данные о 1 099 пациентах с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 из более чем 550 госпиталей Китая, показано, что плазменная концентрация D-димера превышала 0,5 мг / л у 260 (46,4 %) из 560 человек. Причем повышение концентрации D-димера наблюдалось только у 43 % пациентов с нетяжелым течением заболевания у 60 % — с тяжелым течением [27]. C.Huang et al. [28] установили, что плазменная концентрация D-димера при поступлении у пациентов с COVID-19, нуждавшихся в лечении в отделении интенсивной терапии (медиана 2,4 (0,6–14,4) мг / л), была выше, чем у лю-

дей с COVID-19, которые не нуждались в интенсивной терапии (медиана 0,5 (0,3–0,8) мг / л) ($p = 0,0042$). *N. Tang et al.* [29] показали, что повышенная концентрация D-димера в плазме больных COVID-19 является предиктором летального исхода: у умерших средняя концентрация D-димера составила 2,12 мкг / мл (межквартильный интервал – 0,77–5,27 мкг / мл), в то время как у выживших – 0,61 мкг / мл (межквартильный интервал – 0,35–1,29 мкг / мл) ($p < 0,001$) при нормальных значениях до 0,50 мкг / мл.

Такое же значение имел и другой маркер активации свертывания и фибринолиза – продукты деградации фибрина (ПДФ). У умерших с COVID-19 средняя концентрация ПДФ в плазме составила 7,6 мкг / мл (межквартильный интервал – 4,0–23,4 мкг / мл), в то время как у выживших – 4,0 мкг / мл (межквартильный интервал – 4,0–4,3 мкг / мл) ($p < 0,001$) при нормальных значениях $< 5,0$ мкг / мл.

По данным итальянских авторов [30], исследовавших плазменную концентрацию D-димера у 388 пациентов с COVID-19 каждые 3 дня (в 1–3-й, затем 4–6-й и 7–9-й дни госпитализации), отмечалась тенденция к нарастанию по мере утяжеления состояния пациентов, причем в большей степени у переведенных в отделения интенсивной терапии. Эта концентрация всегда была выше у умерших, чем у выживших, что отражало большую тяжесть их состояния. Если среди пациентов, не переведенных в отделения интенсивной терапии, увеличение концентрации D-димера было не очень выражено: медиана у выживших повысилась с 329 до 472 нг / мл, а у умерших – с 868 до 1 093 нг / мл, то в отделении интенсивной терапии были цифры уже другого порядка: у выживших повысилась с 615 до 3 137 нг / мл и у умерших – с 1 022 до 7 746 нг / мл.

По данным *N. Tang et al.* [29], значимо более высокие плазменные концентрации D-димера и ПДФ наблюдались у пациентов уже в первые заболевания COVID-19, но особенно большой разницы становилась начиная с 10-х суток. С помощью регрессионного анализа Кокса на основании данных обследования 201 больного COVID-19 показано, что повышенная плазменная концентрация D-димера является фактором риска развития ОРДС (отношение рисков (ОР) – 1,03, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,01–1,04, $p < 0,001$) и летального исхода (ОР – 1,02, 95%-ный ДИ – 1,01–1,04, $p < 0,002$) [4]. С помощью ROC-анализа на основании обследования 343 пациентов показано, что концентрация D-димера в плазме ≥ 2 мкг / мл при поступлении в стационар, т. е. в 4 раза выше нормальных значений, становится предиктором внутригоспитальной летальности с чувствительностью 92,3 % и специфичностью 83 % [31]. В то же время повышение плазменной концентрации D-димера не является патогномоничным признаком только COVID-19: при сравнении параметров гемостаза у 449 пациентов с пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 и протекающими с острой дыхательной недостаточностью, и 104 пациента с пневмониями такой же степени тяжести и дыхательной недостаточностью, но другой

этиологии, показано, что концентрация D-димера у них значимо не различалась [32].

Активированное частичное тромбопластиновое время. Этот показатель мало изменяется при COVID-19. Однако увеличение показателя АЧТВ у пациентов с COVID-19, как уже упоминалось выше, может быть вызвано наличием волчаночного антикоагулянта. При COVID-19 оно значимо не различалось у пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии, и тех, кому не понадобилась интенсивная терапия: 26,2 (22,5–33,9) с vs 27,7 (24,8–34,1) с, $p = 0,57$ [33], у выживших и умерших пациентов с COVID-19 41,2 (36,9–44,0) с vs 44,8 (40,2–51,0) с, $p = 0,096$ [29]. АЧТВ не было значимым фактором риска развития ОРДС (ОР – 0,97, 95%-ный ДИ – 0,94–1,01, $p = 0,13$) и летального исхода (ОР – 0,96, 95%-ный ДИ – 0,91–1,01, $p = 0,06$) [4].

Протромбиновое время. Увеличение показателя протромбинового времени нехарактерно только для COVID-19 [26]. Этот показатель значимо не различался у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и пневмониями другой этиологии [32]. В то же время при COVID-19 увеличение показателя протромбинового времени ассоциируется с тяжестью состояния. Увеличение показателя протромбинового времени является фактором риска развития ОРДС (ОР – 1,56, 95%-ный ДИ – 1,32–1,87, $p < 0,001$) [4]. При COVID-19 увеличение показателя протромбинового времени отмечалось у пациентов, которые нуждались в интенсивной терапии, по сравнению с теми, кому она не понадобилась (12,2 (11,2–13,4) с vs 10,7 (9,8–12,1) с, $p = 0,012$), а также у умерших по сравнению с выжившими (15,5 (14,4–16,3) с vs 13,6 (13,0–14,3) с, $p < 0,001$). Но надо понимать, хотя эти различия и статистически значимы, они составляют всего несколько секунд, и если оценивать не протромбиновое время, а международное нормализованное отношение, эти различия могут быть не замечены. При исследовании в динамике увеличение показателя протромбинового времени у умерших по сравнению с выжившими пациентами с COVID-19 отмечалось с 10-го дня госпитализации [29].

Плазменная концентрация фибриногена. В отличие от ДВС, при котором одним из диагностических критериев является гипофибриногенемия [14], при COVID-19 чаще встречается гиперфибриногенемия. В исследовании *N. Tang et al.* [29] при обследовании 183 пациентов с COVID-19 медиана концентрации фибриногена плазмы была 4,55 г/л (3,676–5,17 г/л), в то время как нормальные значения составляли 2,0–4,0 г / л. В целом значимо концентрация фибриногена у выживших и умерших пациентов не различалась, однако при оценке по дням на 10-й и 14-й дни заболевания концентрация фибриногена у умерших была выше, чем у выживших [29]. Фибриноген – это «белок острой фазы», содержание которого повышается при воспалении. Этим фактом можно объяснить сильную корреляцию ($R^2 = 0,506$) между концентрациями фибриногена плазмы и интерлейкина-6, обнаруженную у пациентов с COVID-19 [34].

Антитромбин III. В отличие от воспаления при сепсисе, при COVID-19 не наблюдалось уменьшения плазменной активности антитромбина III и у большинства пациентов она оставалась в пределах референсных значений либо уменьшалась незначительно [18, 26, 29]. Активность антитромбина III в целом значительно не отличалась у умерших и выживших [29]. Хотя при ежедневном мониторинге спустя неделю после госпитализации в стационар у умерших, даже оставаясь в целом в пределах нормальных значений, активность антитромбина III была ниже, чем у выживших [29]. Причем это может быть объяснено не только потреблением вследствие инфекции, но и проводимой гепаринотерапией, которая сама по себе приводит к истощению антитромбина III.

Фактор свертывания крови VIII. Он, по сути, является белком острой фазы, и поэтому его плазменная активность повышена у большинства пациентов с COVID-19 по сравнению с нормой в 3–4 раза [18, 26].

Фактор Виллебранда. Концентрация антигена фактора Виллебранда повышена у большинства пациентов с COVID-19 в 4–6 раз по сравнению с нормой [18, 26], что отражает тяжесть эндотелиального повреждения, вследствие которого он и выделяется.

Тромбоциты. Для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения в начале заболевания. При обследовании 1 099 пациентов с COVID-19 медиана количества тромбоцитов крови у них была $168 \times 10^9 / \text{л}$. На момент госпитализации тромбоцитопения, определяемая как уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9 / \text{л}$, наблюдалась у 36,2 % [27]. Тромбоцитопения при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, менее выражена, чем при пневмониях другой этиологии [32]. При метаанализе 9 исследований, включавших 1 779 пациентов с COVID-19 [35], установлено, что у больных с тяжелым течением COVID-19 тромбоцитопения была более выражена, чем у тех, у кого заболевание протекало легко: взвешенная разность средних (*weighted mean difference*, WMD) составила $31 \times 10^9 / \text{л}$, т. е. на такую величину количество тромбоцитов было меньше. При сравнении подгрупп выживших и умерших взвешенная разность средних составила $48 \times 10^9 / \text{л}$. Более того, тромбоцитопения ассоциировалась с 5-кратным увеличением риска летального исхода (отношение шансов (ОШ) – 5,1; 95%-ный ДИ – 1,8–14,6) [35].

Таким образом, у всех пациентов с COVID-19 целесообразно измерять плазменные концентрации D-димера, протромбиновое время и количество тромбоцитов, плазменную концентрацию фибриногена (показатели расположены в порядке убывания прогностической значимости). Кратность определения концентраций D-димера и фибриногена, протромбинового времени и количества тромбоцитов зависит от тяжести течения COVID-19. Важна динамика, в сторону как повышения, так и понижения показателей. У госпитализированных больных при легком варианте течения рекомендуется проводить исследование 1 раз в 4–5 дней, при средней тяжести – 1 раз в 2 дня, при тяжелом – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных

показателей проводится при усугублении тяжести COVID-19 [36]. Это может помочь в стратификации пациентов по тяжести. Результаты имеют прогностическое значение [37].

Еще одним подходом является использование интегральных тестов для диагностики нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19. Описано применение тромбоэластографии (ТЭГ), которая, наряду с клоттинговыми тестами, позволяет выявлять гиперкоагуляцию [18]. Может быть использована и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), при которой гиперкоагуляция выявляется в тестах INTEM, EXTEM, FIBTEM. Причем умершие имели наиболее выраженные гиперкоагуляционные изменения по данным РОТЭМ [17]. Кроме того, ТЭГ и РОТЭМ могут быть использованы для мониторинга терапии гепарином [38].

Клинические проявления коронавирус-индуцированной коагулопатии

Каковы бы ни были признаки нарушений гемостаза по данным лабораторных исследований, наибольший интерес представляют их клинические проявления. Среди 92 пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, тромбоцитические осложнения были выявлены у 40 %. Причем возникали как венозные (79 %), так и артериальные (21 %) тромбозы. Геморрагические осложнения были обнаружены у 19 (21 %) из 92 пациентов [39]. Геморрагические осложнения при COVID-19 могут быть обусловлены как действием SARS-CoV-2, проявляющимся при тяжелых случаях тромбоцитопенией и ДВС-синдромом, так и с проводимой антикоагулянтной терапией. В одном из исследований [40] среди тех, кто получал антикоагулянты, они встречались с частотой 3 %, а у тех, кто не получал антикоагулянты, – в 1,9 % наблюдений ($p = 0,2$).

Данные о частоте выявляемости тромбоцитических осложнений у разных авторов неодинаковы, поскольку они во многом зависят от объема обследования. Очевидно, что сложно диагностировать тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с ОРДС, бессимптомные тромбозы глубоких вен или ишемический инсульт у пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и которые находятся в бессознательном состоянии вследствие медикаментозной седации.

По данным обследования 184 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 тромбоэмболия легочной артерии была выявлена у 13,6 %, тромбозы глубоких вен и катетер-ассоциированные тромбозы – у 1,6 %, ишемические инсульты – также у 1,6 % пациентов. Кумулятивная частота тромбозов составила 31 % [41]. F.A. Klok *et al.* особо отмечают сложность диагностики тромбоцитических осложнений у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких [41].

Несмотря на то что все пациенты с первого дня получали тромбопрофилактику низкомолекуляр-

ными гепаринами (НМГ), частота тромботических осложнений у 362 пациентов с COVID-19, лечившихся в академическом госпитале в Милане, составила 7,7 %, кумулятивная частота — 21 %. При этом кумулятивная частота тромбоэмболических осложнений была значительно больше среди пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии (27,6 %), чем среди получавших лечение в терапевтических отделениях (6,6 %). Большинство тромботических осложнений выявлялись в первые 24 ч госпитализации. В целом ТЭЛА выявлена у 1,2 % пациентов, тромбозы глубоких вен — у 1,4 %, катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен — у 2,1 %, ишемические мозговые инсульты — у 2,5 %, острый коронарный синдром — у 1,1 %. Однако эти данные получены только у тех больных, которым выполнили исследования, позволяющие выявить эти осложнения, а не у всей популяции госпитализированных с COVID-19. Этим можно объяснить большие различия в частоте выявления тромботических осложнений, поскольку их диагностика во многом зависела от принятой в стационаре тактики обследования. При выполнении всем 106 пациентам с COVID-19 компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием (КТ-ангиография) ТЭЛА обнаружили у 32 (30 %) обследуемых [42]. При выполнении УЗИ всем пациентам с COVID-19, которым проводилась ИВЛ, частота тромботических осложнений составила 22,2 %, среди них у 14,8 % — тромбозы глубоких вен, три четверти из которых были катетер-ассоциированными, у 1,9 % — тромбы на трикуспидальном клапане [43]. Таким образом, если всем пациентам, находящимся на лечении по поводу COVID-19, регулярно выполнять КТ-ангиографию и УЗИ, будут больше выявляться тромботические осложнения, причем их частота увеличивается по мере нахождения в стационаре. Это подтверждается и результатами исследования *S.Middeldorp et al.* [44], согласно которым у 39 (20 %) из 198 пациентов, госпитализированных с COVID-19, были выявлены тромбоэмболические осложнения, несмотря на проводимую антитромботическую профилактику. Общая кумулятивная инцидентность тромбозов на 7, 14 и 21-й дни госпитализации составила 16, 33 и 42 % соответственно, в то время как тромботические осложнения, протекавшие с клиническими проявлениями, встречались с частотой лишь 10, 21 и 25 %, т. е. почти в 1,5 раза реже. Это еще раз свидетельствует о необходимости обследовать всех пациентов с COVID-19 на предмет возможных тромботических осложнений, вне зависимости от наличия клинических проявлений. Тромбозы значительно чаще встречались у пациентов в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов в терапевтических отделениях (на 7, 14 и 21-е сутки лечения — 26, 47 и 59 % vs 5,8, 9,2 и 9,2 % соответственно). Помимо пребывания в отделении интенсивной терапии факторами риска возникновения тромботических осложнений являлись лейкоцитоз и высокая концентрация D-димера в плазме. При тромботических осложнениях риск летального

исхода увеличивался в 2,4 раза (ОР — 2,4; 95%-ный ДИ — 1,02–5,5) [44].

В исследовании французских авторов сравнивались результаты КТ-ангиографии у 106 пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 и 54 больных с ОРДС без COVID-19. Установлено, что у 32 (30 %) больных с ОРДС, вызванным COVID-19, выявлена ТЭЛА, в то время при ОРДС, но без COVID-19, ТЭЛА отмечена лишь у 6 (11 %) из 54 человек, т. е. в 3 раза реже [42]. Таким образом, при ОРДС, вызванном COVID-19, ТЭЛА возникает значительно чаще, чем при ОРДС другой этиологии.

При COVID-19 и концентрации D-димера плазмы > 5 000 мкг / л ТЭЛА выявляется у 82 % пациентов, в 78 % наблюдений без ТЭЛА концентрация D-димера была < 5 000 мкг / л [42].

При КТ-перфузии легких показано, что уже на ранней стадии COVID-19 при концентрации D-димера < 500 нг / мл выявляются множественные билатеральные дефекты перфузии вследствие микросудистой обструкции. ТЭЛА весьма вероятна при поздних стадиях заболевания, ее следует заподозрить, если у пациента появляются кровохарканье, необъяснимая тахикардия, симптомы тромбоза глубоких вен, увеличение концентрации D-димера > 50 нг / мл [45].

По данным аутопсии у 7 (58 %) из 12 умерших от COVID-19 пациентов выявлены тромбы в венах нижних конечностей, не обнаруженные при жизни, ТЭЛА стала причиной смерти 4 (33 %) больных [46].

Дифференциальная диагностика коронавирус-индуцированной коагулопатии

Прежде всего КИК следует дифференцировать от ДВС и септической коагулопатии. В отличие от КИК при ДВС и септической коагулопатии чаще возникают и более выражены тромбоцитопения, потребление естественных антикоагулянтов (протеина С, антитромбина III), гипофибриногенемия, увеличение показателя АЧТВ, протромбинового времени (см. таблицу). Означает ли это, что при COVID-19 не возникает ДВС-синдрома? Исследования показали, что, хотя в дебюте заболевания у большинства пациентов развивается гиперкоагуляционное состояние, отличное от ДВС, по мере прогрессии поражения, развития полиорганной дисфункции, присоединения инфекционных осложнений и сепсиса может развиваться ДВС. Поэтому если у выживших пациентов с COVID-19 ДВС регистрировали лишь в 0,6 % наблюдений, то у умерших — уже в 71,4 % случаев [29].

Антифосфолипидный синдром может осложнить течение COVID-19 и тем самым добавить к его клиническим и лабораторным проявлениям не только венозные, но и артериальные тромбозы, увеличение показателя АЧТВ (см. таблицу).

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) характеризуется избыточной активацией иммунных клеток (макрофагов, натуральных киллеров и цитотоксических

Т-клеток), развитием «цитокинового шторма», что напоминает патогенез COVID-19 [47, 48]. ГФС может быть вызван различными факторами, в том числе и вирусной инфекцией, и иметь сходные клинические проявления (см. таблицу) [47]. В одном из исследований у 35 пациентов с COVID-19 были обнаружены признаки гемофагоцитоза в аспиратах костного мозга, двухлинейная цитопения и гиперферритинемия, что позволило авторам ошибочно интерпретировать это как ГФС [48]. Это вызвало возмущения других исследователей, которые считают, что в острой фазе тяжелого течения COVID гипервоспаление и гиперцитокинемия не являются следствием ГФС, а отражают тяжесть ОРДС и повреждения легких [49].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) относятся к тромбоцитическим микроангиопатиям и представляют собой группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении потребления и ишемического повреждения органов (см. таблицу). Обусловлен аГУС дисрегуляцией системы комплемента, следствием чего является ее неконтролируемая активация [50, 51]. В основе патогенеза ТТП лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif*) — плазменного белка, регулирующего взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 является причиной потребления тромбоцитов в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистый механический гемолиз и клинические проявления ТТП [52]. Для названных состояний нехарактерны нарушения плазменного звена гемостаза, в крови циркулируют мультимеры фактора Виллебранда, при этом количество самого антигена Виллебранда в плазме остается нормальным, в крови выявляется большое количество шистоцитов, образующихся в результате механического гемолиза. Микротромбозы при ТТП образуются часто в таких органах, как сердце, поджелудочная железа, почки, мозг, в то время как при аГУС чаще поражаются почки [52].

В одной из работ [53] описано 5 наблюдений микровакулярных повреждений и тромбозов вследствие активации комплемента у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью. У всех пациентов выявлена тромбоцитопения, при гистологическом исследовании в просвете сосудов обнаружены отложения фибрина, а в тканях кожи и легких — депозиция терминальных компонентов комплемента C5b-9 (мембраноатакующий комплекс), C4d, C3d7, что сходно с ГУС. В то же время авторы не описывают неиммунной гемолитической анемии, шистоциты в крови. Считают, что SARS-CoV-2 действует на проксимальный комплемент через лектиновый и классический пути, а также на терминальный от-

дел системы комплемента через воспаление, активацию тромбоцитов, эндотелиальных клеток, рекруитмент лейкоцитов [54]. При обследовании пациентов с COVID-19 выявить у них шистоцитоз и признаки гемолиза не удалось [54], а плазменная активность ADAMTS13 у всех пациентов была > 10 %.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II) (см. таблицу) возникает вследствие образования антител против комплекса гепарина с тромбоцитарным фактором 4, содержащимся в α -гранулах тромбоцитов. Образующийся комплекс, состоящий из IgG, тромбоцитов и тромбоцитарного фактора 4, взаимодействует с тромбоцитарными Fc-рецепторами, что приводит к активации, агрегации и деструкции тромбоцитов, вследствие чего выделяются прокоагулянтные фосфолипиды [55]. Клинически ГИТ II проявляется через 5–14 дней после начала гепаринотерапии и проявляется тромбоцитопенией. Диагноз ГИТ II устанавливается на основании выявления тромбоцитопении менее $100 \times 10^9 / \text{л}$ или уменьшения количества тромбоцитов крови на 50 % от исходного уровня, которые возникают на 5–10-е сутки от начала гепаринотерапии, артериальных или венозных тромбозов, исключения других причин тромбоцитопении [55]. Частота ГИТ при применении нефракционированного гепарина (НФГ) составляет 4,8 на 1 000 пациентов и 0,48 на 1 000 пациентов, получающих НМГ [56]. Коагуляционные нарушения для ГИТ II нехарактерны. В то же время, поскольку большинство пациентов с COVID-19 получают гепарин, нельзя исключить у них возникновения ГИТ II. По данным американских исследователей [57], на 25-й день терапии кумулятивная частота обнаружения антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 составила 12 %, у всех у них гепаринотерапия была заменена на терапию аргатробаном.

Таким образом, следует отличать КИК от других синдромов и заболеваний, протекающих с тромбоцитическими осложнениями. В то же время не следует забывать о том, что COVID-19 может, с одной стороны, возникать на фоне других имеющихся заболеваний, например у пациентов с АФС, ТТП и т. д., а с другой — эти заболевания способны осложнить течение COVID-19, например, могут появиться волчаночный антикоагулянт, ГИТ II, развиться сепсис и т. д., и тогда происходит сочетание КИК с другими нарушениями гемостаза.

Лечение коронавирус-индуцированной коагулопатии

Основной и доступной терапией КИК является лечение НМГ [37]. Имеется целый ряд «точек приложения» гепарина при КИК. Помимо того что гепарин является антикоагулянтом, в легких он снижает воспаление и тромбообразование, выраженность ОРДС, улучшает оксигенацию; в сердце уменьшает образование тромбов в коронарных артериях и полостях сердца, выраженность миокардиопатии и карди-

Таблица
Изменения параметров гемостаза при различных заболеваниях и синдромах
Table
Changes in hemostatic parameters in patients with various diseases and syndromes

Параметры	КИК	ДВС / СИК	АФС	ГФС	ГУС	ТТП	ГИТ II
Тромбозы	микротромбозы, венозные тромбозы	микротромбозы	венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	венозные / артериальные тромбозы
Тромбоциты	→↓	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
D-димер	↑↑	↑	↑	→	→	→	↑
АЧТВ	→	↑	↑↑	→			→
ПВ	↑	↑	→	→			→
ФГН	↑	↓↓	→	→	→	→	→
Антитромбин III	→	↓↓	→	→	→	→	→
АФС-антитела	+	Нет	++	Нет	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	+	Нет	Нет	Нет	+++	Нет	Нет
Мультимеры фактора Виллебранда	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
Шизоциты	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
ADAMTS13, %	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<10	> 10
ГИТ-антитела	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	++

Примечание: КИК – коронавирус-индуцированная коагулопатия, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК – сепсис-индуцированная коагулопатия; АФС – анти-фосфолипидный синдром; ГФС – гемофагocитарный синдром; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ФГН – фибриноген; АТ – антитромбин.

альной дисфункции вследствие ишемической гипоксии субэндотелиального слоя; в остальных органах также уменьшает выраженность микрососудистой ишемии, полиорганной дисфункции, выраженность отека и капиллярной утечки. Гепарин, являясь анионом, связывает протеины и ингибирует тем самым присоединение вируса [58]. Применение гепарина в концентрации 100 мкг / мл в экспериментальной модели вдвое снизило количество инфицированных клеток в мокроте у больных с SARS-CoV-2 пневмонией [59]. Кроме того, SARS-CoV-2 S1 протеиновый рецептор-узнающий домен взаимодействует с гепарином [60].

Согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (*International Society Thrombosis and Hemostasis – ISTH*) гепаринотерапия показана всем пациентам в профилактической дозе (включая пациентов вне критического состояния), которым требуется госпитализация по поводу инфекции COVID-19, при отсутствии каких-либо противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9 / л$) [37].

Если суммировать рекомендации по гепаринотерапии различных обществ (ISTH [37], китайских экспертов [38], экспертов швейцарского Общества гематологов [61], а также отечественные методические рекомендации [36]), то лечение КИК можно свести к следующей схеме.

- При оценке нарушений гемостаза у пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией необходимо учитывать данные анамнеза (врожденные нару-

шения свертывания, тромбофилия, дисфункция тромбоцитов, прием антикоагулянтов или дезагрегантов и т. д.).

- Профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей / ТЭЛА стоит рассматривать для пациентов с COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозомболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к пациентам с ограниченной подвижностью, тромботическими осложнениями в анамнезе, злокачественными новообразованиями, особенно при наличии дополнительных факторов риска тромбозов.
- Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано **всем** госпитализированным пациентам и должно продолжаться по крайней мере до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.
- Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при парентеральном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено у пациентов с повышенным риском кровотечений и / или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения – 0,2–0,6 анти-Ха ед. / л, для лечебных доз – 0,6–1,0 анти-Ха ед. / мл. При применении НМГ кровь для

определения анти-Ха активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций), при подкожном введении НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 ч после каждого изменения дозы.

- Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки (предпочтительно с помощью НМГ) может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.
- Противопоказания для использования профилактических доз НМГ / НФГ: продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9 / \text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ / НФГ.
- При тромбоцитических осложнениях следует использовать лечебные дозы НМГ / НФГ. Применение лечебных доз НМГ / НФГ может рассматриваться у больных с клиническим подозрением на тромбоцитические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. У пациентов в отделениях интенсивной терапии со значительным повышением концентрации D-димера плазмы, тяжелым воспалением, печеночной или почечной дисфункцией или дыхательной недостаточностью должны применяться лечебные дозы НМГ / НФГ. Возможными причинами гепаринорезистентности могут быть большое количество белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, фактор VIII), фактора Виллебранда, низкая плазменная активность антитромбина III, ГИТ II.
- Необходимо исключить ГИТ II у пациентов с колебаниями количества тромбоцитов и / или резистентностью к гепарину. У пациентов с ГИТ II для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие препаратов НМГ / НФГ, лишен потенциально благоприятных плеiotропных эффектов, однако, с другой стороны, он не вызывает ГИТ.
- НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.
- При COVID-19 нет данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19 их прием можно продолжить. При непереносимости лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19 (прием лопинавира / ритонавира), а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ).
- У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9 / \text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена $> 2,0 \text{ г} / \text{л}$. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9 / \text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена $> 2,0 \text{ г} / \text{л}$, показатель протромбинового отношения $< 1,5$. При концентрации фибриногена $< 1,5 \text{ г} / \text{л}$ или FFMA $< 10 \text{ мм}$ (по ТЭГ) или MCFFIBTEM $\leq 6 \text{ мм}$ – криопреципитат. При тромбоцитопении и отсутствии кровотечения порог переливания тромбоцитов – $20 \times 10^9 / \text{л}$, перед люмбальной пункцией или при кровотечении – порог $50 \times 10^9 / \text{л}$. Если кровотечение продолжается, может быть использован комбинационный активированный фактор свертывания VII.
- Больные с клиренсом креатинина $> 30 \text{ мл} / \text{мин}$ должны получать НМГ. Предусмотреть увеличение дозы при массе тела $> 100 \text{ кг}$.
- Больные с клиренсом креатинина $< 30 \text{ мл} / \text{мин}$ должны получать НФГ 2 или 3 раза в день п/к либо в виде непрерывной в/в инфузии.
- У пациентов с почечной недостаточностью при терапии НМГ должна мониторироваться анти-Ха активность.
- Нет необходимости мониторировать плазменную активность антитромбина III, но в индивидуальных случаях это должно выполняться при ДВС-синдроме, сепсисе или резистентности к гепарину.
- Для мониторинга действия НФГ у пациентов с COVID-19 могут использоваться ТЭГ с гепариной или РОТЭМ (тесты INTEM, HEPTEM). Сравнение ТЭГ и РОТЭМ с гепариной и без таковой позволяет оценить действие гепарина. Рекомендуется оценивать отношение показателя R с гепариной и без таковой (R / Rh) или РОТЭМ (CTINTEM / CTHEPTEM).
- У пациентов с COVID-19, которым проводится заместительная почечная терапия, для системной антикоагуляции рекомендуется использовать НФГ / НМГ. При антикоагуляции с помощью НФГ – использовать ТЭГ и R / Rh или РОТЭМ (CTINTEM / CTHEPTEM) соотношение для титрования дозы. При НМГ болюсно вводят в/в $60\text{--}80 \text{ МЕ} / \text{кг}$ за $20\text{--}30 \text{ мин}$ до начала процедуры, дополнительные дозы – $30\text{--}40 \text{ МЕ} / \text{кг}$ каждые $4\text{--}6 \text{ ч}$. Активность анти-Ха поддерживают на уровне $0,3 \text{ МЕ} / \text{мл}$. При цитратном диализе антикоагулянты системно не вводят.
- У пациентов, которым проводится экстракорпоральная мембранная оксигенация, используется НФГ, цель – активированное время свертывания $180\text{--}220 \text{ с}$, или АЧТВ $1,5$ нормы, или отношение R / Rh на ТЭГ, анти-Ха $0,3\text{--}0,7 \text{ МЕ} / \text{мл}$. Гепаринотерапия способна улучшить результаты лечения COVID-19. При сравнении результатов лечения 449 пациентов с COVID-19, из которых только 99 человек получали гепарин (преимущественно НМГ) в течение 7 дней и более, не выявили различий в 28-дневной смертности между получавшими и не

получавшими гепарин (30,3 % vs 29,7 %, $p = 0,910$). Однако 28-дневная смертность была ниже такой среди больных, получавших гепарин, у которых COVID-19 сочетался с сепсисом и септической коагулопатией (≥ 4 баллов по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии) (40,0 % vs 64,2 %, $P = 0,029$), а также у пациентов, у которых D-димер более чем в 6 раз превышал верхнюю границу нормы (32,8 % vs 52,4 %, $p = 0,017$) [62].

В исследование *L.Ayerbe et al.* [63] были включены пациенты с COVID-19, госпитализированные в 17 больниц Испании, из которых 1 734 получали гепарин, 285 — не получали. Среди получавших гепарин умерли 242 (14,0 %) человека, среди не получавших гепарин умерли 59 (20,7 %). Когда пациенты были скорректированы по возрасту и полу, отмечено, что терапия гепарином ассоциируется с меньшей смертностью (ОШ — 0,55; 95%-ный ДИ — 0,37–0,82, $p = 0,003$). Эта закономерность сохранялась при гипоксемии ($\text{SaO}_2 < 90$ %) и лихорадке $> 37^\circ\text{C}$ (ОШ — 0,54; 95%-ный ДИ — 0,36–0,82, $p = 0,003$).

В исследование *I.Paranjpe et al.* [40] были включены 2 773 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19, из которых лишь 786 (28 %) получали системную антикоагуляцию. Внутрибольничная смертность у получавших и не получавших антикоагуляцию значимо не различалась (22,5 % vs 22,8 %). Пациенты, которым проводилась антикоагуляция, достоверно чаще переводились на ИВЛ (29,8 % vs 8,1 %, $p < 0,01$), что можно объяснить их более тяжелым состоянием. В то же время среди пациентов, которым проводилась ИВЛ, антикоагуляция ассоциировалась с лучшим прогнозом (у получавших антикоагулянты смертность — 29,1 %, медиана выживаемости — 21 день, у не получавших антикоагулянты смертность — 62,7 %, медиана выживаемости — 9 дней, ОР — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,82–0,89, $p < 0,001$).

Однако помимо системной терапии гепарином предпринимаются и другие попытки лечения КИК.

Запланировано исследование *HOPE (nebulized Heparin-N-acetylcysteine in COVID-19 Patients by Evaluation of pulmonary function)* по изучению ингаляционной терапии гепарином и N-ацетилцистеином у пациентов с COVID-19, которым проводится ИВЛ. Теоретическим обоснование для подобного рода терапии является тот факт, что SARS-CoV-2 с помощью Spike-протеина взаимодействует с 3 молекулами на поверхности клеток легких: гепарин сульфатом, фурином (белком, необходимым для процессинга) и рецепторами АПФ-2 [64]. Эти взаимодействия необходимы для проникновения вируса в клетку. Сочетание гепарина и N-ацетилцистеина нарушает это взаимодействие. Лабораторно гепарин и N-ацетилцистеин препятствуют SARS-CoV-2 *in vitro*. Оба препарата одобрены для лечения в виде инъекций, а N-ацетилцистеин одобрен также в виде ингаляций. Цель исследования HOPE — показать улучшение функции легких и возможности прекращения ИВЛ в результате ингаляции гепарина и N-ацетилцистеина [64].

Еще одной попыткой воздействовать на гемостаз при КИК является применение антифибрино-

литиков. Описано применение тканевого активатора плазминогена альтеплазы для лечения острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [65]. У всех пациентов была исходно выраженная острая дыхательная недостаточность (коэффициент оксигенации $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ соответственно 72, 73 и 82), приводилась ИВЛ. У всех показанием к назначению альтеплазы явилось значительное повышение концентрации D-димера в плазме ($> 50\ 000$, 20 293 и $> 33\ 328$ нг / мл соответственно). Препарат вводился в режиме 25 мг за 2 ч, затем 25 мг за 22 ч. У всех пациентов после тромболизиса отмечено увеличение коэффициента оксигенации соответственно до 150, 135 и 125, однако несмотря на проводимую терапию, позже пациенты скончались.

Другим подходом к лечению является назначение экулизумаба — препарата, использующегося для лечения ГУС, при котором также отмечаются тромботические осложнения и возникающая вследствие этого полиорганная дисфункция. Описано применение экулизумаба у 4 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2-пневмонией. Экулизумаб вводили по 900 мг 1 раз в неделю, пациенты также получали эноксапарин по 4 000 МЕ в сутки подкожно, лопинавир 800 мг в сутки + ритонавир 200 мг в сутки, гидроксихлорохин 400 мг в сутки, цефтриаксон 2 г в сутки в/в, витамин С 6 г в сутки в течение 4 суток; им проводилась неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Все пациенты выжили, отмечена положительная динамика в пораженных легких. Назначение всем пациентам цефтриаксона было обусловлено тем, что перед назначением экулизумаба полагается проводить вакцинацию против менингококка [66], однако поскольку при быстро протекающем COVID-19 это было невозможно, больные профилактически получали цефтриаксон. При этом следует понимать, что назначение экулизумаба в данных наблюдениях было вызвано не лечением ГУС в рамках COVID-19, а подавлением системы комплемента в рамках инфекции, т. е., по сути, применением его как противовоспалительного препарата.

На сайте *ClinicalTrials.gov* анонсировано несколько планируемых исследований по применению экулизумаба при COVID-19. Первое из них — открытое мультицентровое исследование — организуется компанией *Alexion*. В него будут включены пациенты с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией и тяжелой пневмонией. Лечение — до 7 доз экулизумаба (обязательно 5 доз). Общая длительность программы — 4,5 мес.

Второе исследование, опубликованное на *ClinicalTrials.gov*, проводит *Hudson medical*. В нем все пациенты с SARS-CoV-2-инфекцией будут получать стандартную дозу экулизумаба 900 мг в/в каждые 7 дней в течение 30 мин, а также в/в цефтриаксон в качестве альтернативной профилактики инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis*. Кровь на параметры системы комплемента будут исследовать каждые 72 ч. Длительность терапии определит иссле-

дователь, наблюдение продолжают на 7, 14 и 28-й дни после выписки из стационара. Планируется оценить смертность, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, длительность ИВЛ.

Наконец, третье исследование — применение равулизумаба (ултомира) для лечения COVID-19. Равулизумаб — новый препарат компании *Alexion* для лечения ГУС. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфически с высокой аффинностью связывающееся с белком комплемента C5, ингибируя его. Фактически равулизумаб — усовершенствованная версия экулизумаба, но с большей специфичностью и продолжительностью действия. Планируется провести рандомизированное контролируемое исследование, в которое будут включены 270 пациентов с COVID-19. Будут оцениваться выживаемость на 29-е сутки, дни без ИВЛ к 29-м суткам, изменения от исходного показателя SpO_2 / FiO_2 к 29-м суткам, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии на 29-е сутки, изменение количества баллов по шкале SOFA к 29-м суткам, выживаемость на 60-е и 90-е сутки, длительность госпитализации.

Заключение

Таким образом, лечение КИК является составной и необходимой частью комплексного лечения COVID-19. Эффективность терапии КИК оказывает влияние на тяжесть и прогноз пациентов с COVID-19.

Литература / References

1. Uddin M., Mustafa F., Rizvi T.A. et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*. 2020; 12 (5): 526. DOI: 10.3390/v12050526.
2. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M. et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020; 9 (3): 1–15. DOI: 10.3390/pathogens9030186.
3. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 1–4. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
4. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, Apr. 9]. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
6. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N. et al. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano*. 2020; 14 (4): 3822–3835. DOI: 10.1021/acsnano.0c02624.
7. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J. Tromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1511–1513. DOI: 10.1111/jth.14818.
8. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0.
9. Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb. J.* 2019; 17 (1): 10. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4.
10. Iba T., Miki T., Hashiguchi N. et al. Is the neutrophil a “prima donna” in the procoagulant process during sepsis? *Crit. Care*. 2014; 18 (4): 230. DOI: 10.1186/cc13983.
11. Yang S., Qi H., Kan K. et al. Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis. *Shock*. 2017; 47 (2): 132–139. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000741.
12. Østerud B., Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001; 27 (6): 605–617. DOI: 10.1055/s-2001-18866.
13. Галстян Г.М., Кречетова А.В., Васильев С. и др. Система фибринолиза при сепсисе у больных в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 57 (2): 41–47. / Galstyan G.M., Krechetova A.V., Vasil'ev S. [System of fibrinolysis in sepsis in patients with myelotoxic agranulocytosis]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012; 57 (2): 41–47 (in Russian).
14. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (4): 761–767. DOI: 10.1111/jth.12155.
15. Iba T., Di Nisio M., Levy J.H. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
16. Takeda M., Moroi R., Harada T. et al. Relationship between protein C and antithrombin III deficiencies in sepsis without disseminated intravascular coagulation status. *Crit. Care*. 2008; 12 (Suppl. 5): P40. DOI: 10.1186/cc7073.
17. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020; 120 (6): 998–1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
18. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
19. Yang M., Ng M.H.L., Li C.K. et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thromb. Res.* 2008; 122 (4): 473–477. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.021.
20. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
21. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
22. Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through plate-

- let-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (9): 1977–1984. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304114.
23. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, May 29]. DOI: 10.1101/2020.04.30.20086736.
 24. Zhang Y., Xiao M., Shulan Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 38 (1): 1–3. DOI: 10.1056/nejmc2007575.
 25. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 2064–2065. DOI: 10.1111/JTH.14867.
 26. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 28. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 29. 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): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
 30. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
 31. Zhang L., Yan X., Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1324–1329. DOI: 10.1111/jth.14859.
 32. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis*. [Preprint. Posted: 2020, Apr. 3]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
 33. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 34. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
 35. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
 36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020)]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
 37. 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): 1023–1026. DOI: 10.1111/jth.14810.
 38. Jing-Chun S., Gang W., Wei Z. et al. Chinese expert consensus for diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 335–344. DOI: 10.1186/s40779-020-00247-7.
 39. Fraissé M., Logre E., Pajot O. et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 1–4. DOI: 10.1186/s13054-020-03025-y.
 40. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (1): 122–124. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
 41. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* 2020; 191: 148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
 42. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F. et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology.* 2020; 296 (3): e189–191. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
 43. Tavazzi G., Cividini L., Caneva L. et al. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1121–1123. DOI: 10.1007/s00134-020-06040-3.
 44. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888.
 45. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* 2020; 297 (1): e216–222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629.
 46. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 268–277. DOI: 10.7326/m20-2003.
 47. Ramachandra S., Zaid F., Aggarwal A. et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol. Dis.* 2017; 64: 53–57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
 48. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 49. Loscocco G.G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore and COVID-19. *Int. J. Hematol.* 2020; 112 (1): 125–126. DOI: 10.1007/s12185-020-02895-w.
 50. Azoulay E., Knoebel P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult

- patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*. 2017; 152 (2): 424–434. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.055.
51. Козловская Н.Л., Галстян Г.М., Степанюк В.Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 65–76. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76. / Kozlovskaya N.L., Galstyan G.M., Stepanyuk V.N. [Difficulties in diagnostics of atypical hemolytic uremic syndrome in the intensive care unit]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16 (4): 65–76. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76 (in Russian).
 52. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 130 (10): 1181–1188. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.
 53. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
 54. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (6): e227–230. DOI: 10.1111/bjh.16783.
 55. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (4): 1165–1176. DOI: 10.1097/01.CCM.0000259538.02375.A5.
 56. Al-Eidan F. Is the incidence trend of heparin-induced thrombocytopenia decreased by the increased use of low-molecular-weight-heparin? *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015; 7 (1): e2015029. DOI: 10.4084/MJHID.2015.029.
 57. Patell R., Khan A., Bogue T. et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (10): e295–296. DOI: 10.1002/ajh.25935.
 58. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1020–1022. DOI: 10.1111/jth.14821.
 59. Vicenzi E., Canducci F., Pinna D. et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (3): 413–418. DOI: 10.3201/eid1003.030683.
 60. Mycroft-West C., Su D., Elli S. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, Mar. 2]. DOI: 10.1101/2020.02.29.971093.
 61. Casini A., Alberio L., Angelillo-Scherrer A. et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 – a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med. Wkly.* 2020; 150: w20247. DOI: 10.4414/smw.2020.20247.
 62. Tang N., Bai H., Chen X., et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
 63. Ayerbe L., Risco C., Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (2): 298–301. DOI: 10.1007/s11239-020-02162-z.
 64. New COVID-19 HOPE clinical trial recommendations introduced today may reduce or eliminate mechanical ventilation for coronavirus patients. *BioSpace*. Available at: <https://www.biospace.com/article/releases/new-covid-19-hope-clinical-trial-recommendations-introduced-today-may-reduce-or-eliminate-mechanical-ventilation-for-coronavirus-patients/?keywords=new+covid+19+hope+clinical+trial+recommendations+introduced+today+may+reduce+or+eliminate+mechanical+ventilation+for+coronavirus+patients>
 65. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1752–1755. DOI: 10.1111/jth.14828.
 66. Benamu E., Montoya J.G. Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (4): 319–329. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000279.

Поступила 17.07.20

Received: July 17, 2020

Информация об авторах / Author Information

Галстян Геннадий Мартинович — д. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>)

Gennady M. Galstyan — Doctor of Medicine, Head of the Division of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology; tel.: (495) 612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>)