

## Обзоры и лекции

© БОКАРЕВ И.Н., ПОПОВА Л.В., 2020

Бокарев И.Н.<sup>1</sup>, Попова Л.В.<sup>1,2</sup>

### СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ: АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ И НАШЕ МНЕНИЕ

<sup>1</sup>Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

*В статье дается обзор современной последней литературы, посвященной состоянию гемостаза при вирусном заболевании COVID-19, которое вызывается SARS-CoV-2. Рассматриваются вопросы его патогенеза и высказываются предположения о возможной пользе больным от применения лекарственных препаратов, влияющих на тромбоцитарное звено свертывания крови.*

**Ключевые слова:** COVID-19; гемостаза; венозный тромбоз.

**Для цитирования:** Бокарев И.Н., Попова Л.В. Свертываемость крови при коронавирусной инфекционной болезни: анализ проблемы и наше мнение. *Клиническая медицина*. 2020;98(6):405–413. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-405-413>.

**Для корреспонденции:** Попова Людмила Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; e-mail: mila\_foka@mail.ru

**Bokarev I.N.<sup>1</sup>, Popova L.V.<sup>1,2</sup>**

### HEMOCOAGULATION IN CORONAVIRUS VIRAL DISEASE: ANALYSES OF THE PROBLEM AND OUR OPINION

<sup>1</sup>Russian Association for the Study of Thrombosis, Hemorrhages and Vascular Pathology named after A.A. Schmidt–B.A. Kudryashova

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation named after Sechenov I.M. (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*The article provides an overview of the recent literature on the state of hemocoagulation in the viral disease COVID-19 caused by SARS-CoV-2. The issues of its pathogenesis are considered and assumptions are made about the possible benefits of patients from the use of medications that affect the platelet units.*

**Key words:** COVID-19; hemocoagulation; venous thromboembolism.

**For citation:** Bokarev I.N., Popova L.V. Hemocoagulation in coronavirus viral disease: analyses of the problem and our opinion. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(6):405–413. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-6-405-413>

**For correspondence:** Lyudmila V. Popova — MD, PhD, associate Professor of the Department of hospital therapy No. 1 Of the Institute of clinical medicine; e-mail: mila\_foka@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors

Bokarev I.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Popova L.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3496-6466>

Received 08.05.20

Коронавирусная болезнь, получившая название COVID-19, стала серьезной проблемой всего человечества. Сегодня она охватила 215 стран мира [1]. Особенности течения COVID-19 пугают всех. Погибают молодые здоровые мужчины, активно занимающиеся физкультурой, в то же время немало случаев выживания лиц старческого возраста, даже старше 100 лет, с множественным сопутствующим заболеваниями.

Коронавирусы были описаны более 40 лет тому назад Джеймсом Роббом и Клиффордом Бондом [2]. Первые случаи заболевания зарегистрированы в китайском городе Ухань в самом конце 2019 г. 10 февраля 2020 г.

ВОЗ дала новой коронавирусной инфекции официальное название — COVID-19 («COroNaVirus Disease 2019») [3], а Международный комитет по таксономии вирусов официально назвал возбудителя этой инфекции SARS-CoV-2 [4]. Это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae* [5]. 31 января 2020 г Правительство РФ включило новый коронавирус SARS-CoV-2 в перечень микроорганизмов, относящихся к II группе патогенности [6].

О механизмах патогенеза заболевания пока известно, что S-белок вируса SARS-CoV-2 имеет сродство к рецептору ангиотензинпревращающего фермен-

та 2 (АПФ2) [7]. Рецептор к АПФ2 экспрессируется в эпителии респираторных путей, альвеолоцитах, альвеолярных моноцитах, эндотелии сосудов и других клетках многих органов и тканей [8]. SARS-CoV-2 способен к наиболее активной репликации в верхних дыхательных путях [8]. Вирус связывается с эпителиальными клетками альвеол, в них реплицируется и вызывает их гибель, что приводит к нарушению поступления кислорода в кровь [8].

Доктор Джеймс Роб 2 марта 2020 г. обратился к мировой общественности и высказал свои соображения по поводу того, что и как надо делать для предотвращения контактов с этим вирусом [9]. Главное, по его мнению, носить маску, чтобы не касаться «зараженными» руками рта и носа, одноразовые перчатки, которые надо выбрасывать сразу после использования, и тщательно мыть руки с мылом или с обеззараживающим раствором [9]. Но ведь заболевшего человека надо лечить. А как это делать? Имеются сообщения итальянских докторов, которые проанализировали патолого-анатомические исследования погибших от COVID-19 больных и пришли к заключению, что в основе поражения легких лежит не пневмония, а тромбоз сосудов микроциркуляции легких [10]. Они предложили при лечении ориентироваться на антикоагулянты. Но в нашей стране выполнена еще более серьезная работа. Департамент здравоохранения Москвы в 2020 г. выпустил атлас «Патологическая анатомия COVID-19», в котором представлены результаты детального морфологического исследования 2000 умерших в Москве с 20 марта по 22 мая 2020 г. (1212 мужчин и 788 женщин) [11]. Авторы упомянутого атласа обнаружили, что непосредственной причиной смерти в 90% случаев явилась острая дыхательная недостаточность, а у 382 погибших были выявлены тромботические осложнения [11].

Это заставило нас еще раз проанализировать всю мировую литературу по имеющемуся вопросу и высказать свои соображения о роли гемокоагуляции при COVID-19. Был проведен анализ таких баз данных, как Scopus, Web of science, РИНЦ и др., и выбраны 59 публикаций, вышедших в течение 2020 г. Нами были рассмотрены изменения всех звеньев системы гемокоагуляции: тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолиза, изучены предполагаемые механизмы их возникновения и роль в развитии данного заболевания — COVID-19.

Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) как очень частая причина смерти населения земного шара были детально прослежены при COVID-19. Имеющиеся на сегодня медицинские знания позволили экспертам Британского общества тромбозов заявить, что риск развития тромботических осложнений при COVID-19 возрастает в 2,6 раза, а ТЭЛА встречается в 6,2 раза чаще, чем при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), вызванном другими вирусами [12].

По данным из г. Ухань, у 25% пациентов с COVID-19 развился тромбоз глубоких вен (ТГВ). Исследование включало только 81 человека, ни одному из них

не назначались антикоагулянты [13]. Данные о высокой распространенности венозных тромбоемболий (ВТЭ) поступают и из Европейского союза. Ф.А. Клок и соавт. (Нидерланды) изучали частоту развития венозных и артериальных тромбозов у 184 пациентов с COVID-пневмонией, находящихся в отделениях реанимации (ОР) [14]. ВТЭ развились у 27% лиц [14]. Результаты еще одного нидерландского исследования ( $n = 198$ ) также показали высокую частоту ВТЭ у лиц, проходящих лечение в отделении реанимации (ОР) (47%), в то время как только 3,3% пациентов обычных отделений имели данное осложнение [15]. Частота ВТЭ зависела от длительности пребывания пациента в ОР (16% на 7-й день, 33% на 14-й день и 42% на 21-й день) [15]. Данные, поступающие из Франции, подтверждают подобную тенденцию. В проспективном исследовании у 25 лиц из 100, поступивших в ОР в связи с ухудшением состояния или резким увеличением уровня D-димера, была обнаружена легочная эмболия [16]. Следует сказать, что все пациенты, включенные в европейские исследования, получали низкомолекулярный гепарин для профилактики тромбозов [14–16].

В большинстве исследований, изучавших частоту развития ВТЭ при COVID-19, в основном включались пациенты ОР. Частота ВТЭ у пациентов, которые лечились в обычных отделениях и в амбулаторных условиях, остается неясной. Представляется, что хотя в обычных отделениях риск развития ВТЭ ниже, чем в реанимации, тем не менее он все равно высок. Исследование, проведенное в Безансоне, показало, что частота возникновения ТЭЛА составила 74% (у 17 из 23 пациентов) среди лиц, поступивших в ОР, и 29% (22 из 77) у лиц, лечившихся в обычных отделениях [17]. В ретроспективном парижском исследовании среди 135 пациентов, которым была проведена КТ-ангиография, у 32 (24%) выявлена ТЭЛА. У больных, находящихся в ОР, которым было проведено данное исследование, легочная эмболия обнаружена у 50%, а среди пациентов обычных отделений — только у 18% [18]. А по данным N. Poyiadji и соавт. [19], 72% больных с диагностированной ТЭЛА не требовали лечения в реанимации.

Описаны случаи развития эпизодов ВТЭ в домашних условиях. В своей работе N. Poyiadji и соавт. [19] представили данные, которые говорят о том, что ТЭЛА была выявлена почти у 68% пациентов, при этом в 51% случаев диагноз был поставлен еще врачами скорой медицинской помощи. Итальянские ученые сообщили, что 50% всех случаев ВТЭ, зарегистрированных у 362 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Милане, были диагностированы в течение 24 ч после поступления в больницу [20]. По данным московских ученых, тромбоз легочных артерий и тромбы в правых отделах сердца были выявлены в 4,6% изученных случаев [11].

Однако говорить об истинной распространенности ВТЭ при COVID-19 пока трудно. Это связано с тем, что проведенные исследования характеризуются небольшо-

ми размерами выборки, различаются характеристиками пациентов, наличием у них сопутствующих заболеваний, критериями госпитализации, терапией COVID-19.

Кроме того, можно предположить, что часть эпизодов ВТЭ остаются невыявленными. Во-первых, потому, что диагностика ТЭЛА при COVID-19 создает проблему для врачей, так как оба заболевания имеют схожую клиническую картину и общий лабораторный маркер (уровень D-димера). Врачи при лечении COVID-19 сосредоточены, как правило, на лечении дыхательной недостаточности, и для диагностики SARS-CoV-2-пневмонии выполняется только компьютерная томография грудной клетки без контрастирования, которая в большинстве случаев не позволяет обнаружить легочную эмболию. Во-вторых, ТЭЛА может протекать бессимптомно. Так, по данным 12 аутопсий скончавшихся от COVID-19 больных, которые были проведены в одном районе Германии, у 7 пациентов (58%) был обнаружен двусторонний тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 4 (33%) — ТЭЛА, которая явилась непосредственной причиной смерти, а источником послужил тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Следует отметить, что ни один эпизод ВТЭ не был диагностирован при жизни [21]. S.F. Lax с коллегами при вскрытии 11 умерших больных с COVID-19, 10 из которых были выбраны случайным образом, обнаружили тромбоз мелких и средних ветвей легочной артерии [22].

Наибольшая опасность развития ВТЭ у лиц, имеющих несколько факторов риска. Этот же принцип относится к больным COVID-19. Так, одним из факторов риска ВТЭ является ожирение. По данным N. Pouyadjji [19], при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> риск ТЭЛА при COVID-19 увеличивается в 2,7 раза. Кроме того, у пациентов, госпитализированных в ОР, появляются новые факторы риска ВТЭ, такие как иммобилизация, фармакологический паралич из-за санации или миорелаксантов [23], искусственная кома [23], использование вазопрессоров [24], длительность пребывания в ОР [16], наличие бедренного или центрального венозного катетера [25], периферического венозного катетера [26] и др.

Возможно, на развитие ВТЭ при COVID-19 оказывают влияние тромбофилии. Однако данные, касающиеся этого вопроса, пока скудны. Описано уменьшение плазменного уровня антитромбина [27, 28], однако он редко снижался ниже 80% от нормы [27]. Вероятно, это вызвано не врожденными причинами, а коагулопатией, развивающейся при COVID-19.

Отмечено при COVID-19 и развитие артериальных тромбозов. Появляются сообщения о тромбозах артерий головного мозга [15, 17, 29], нижних конечностей [30], сердца [31], кишечника [29]. G. Stefanini и соавт. [32] сообщили, что при COVID-19 значительно чаще встречается инфаркт миокарда 2-го типа. В то же время они обнаружили, что приблизительно у 40% больных COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* при коронарографии не была выявлена окклюзия коронарных артерий [32]. По данным S. Yaghi и соавт.

[33], у пациентов с COVID-19 чаще встречался криптогенный инсульт и эмболический инсульт с не выявленным источником. Сравнение проводилось с лицами, у которых развился инсульт в тот же временной промежуток в 2020 и 2019 гг. [33].

Можно предположить, что причин повышенного риска тромбообразования при COVID-19 несколько. У пациентов с данным заболеванием можно обнаружить всю триаду Вирхова.

1. Повреждение сосудистой стенки (повреждение эндотелия сосудов и самим вирусом, и за счет воспаления, которое он вызывает).
2. Замедление кровотока (что вызвано иммобилизацией пациента, так как он вынужден находиться на постельном режиме в связи с тяжестью заболевания).
3. Изменение системы гемокоагуляции.

Последнему аспекту следует уделить особое внимание.

При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходят изменения во всех звеньях системы гемокоагуляции.

Предполагается, что при COVID-19 фибринолиз активно вовлечен в патологический процесс. У здоровых людей состояние фибринолиза в организме поддерживается в равновесии взаимодействием между тканевым активатором плазминогена (tPA) и PAI-1 [34]. В организме больного во время инфекции SARS-CoV-2 отмечен избыток ангиотензина II. Это объясняется тем, что вирус SARS-CoV-2 подавляет активность рецепторов АПФ2, которые находятся на поверхности клеток-хозяев [35]. В свою очередь, ангиотензин II увеличивает количество PAI-1 [34]. В то же время уровень tPA также возрастает из-за увеличения брадикинина, баланс остается сдвинутым в сторону PAI-1, что в конечном итоге способствует снижению активности фибринолиза [36].

Об изменениях прокоагулянтного звена гемостаза при COVID-19 можно судить по изменению скрининговых показателей коагулограммы: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ), которые чаще удлиняются [27, 37]. ПВ более значимо увеличивался на поздней стадии заболевания, и у погибших пациентов [37]. Однако, по данным С. Huang и соавт., разница ПВ у пациентов, которые нуждались в лечении в ОРИТ, составляла только 1,5 с [38].

По данным литературы, отмечено изменение АЧТВ как в сторону удлинения [27, 28], так в сторону укорочения [27, 38]. С. Huang и соавт. [38] выявили, что более высокое АЧТВ наблюдалось у пациентов с нетяжелым течением данного заболевания. N. Tang и соавт. [27] наблюдали обратное — более значимое повышение АЧТВ и у невыживших больных. Одним из объяснений удлинения АЧТВ может служить наличие волчаночного антикоагулянта, который был обнаружен у пациентов с COVID-19 рядом исследователей [26, 39].

Данные показатели могут служить прогностическими факторами: удлинение ПВ более чем на 3 с, а АЧТВ

более чем на 5 с было независимым предиктором неблагоприятного исхода [14].

При COVID-19 отмечены изменения уровня отдельных факторов свертывания, в частности активного фактора VIII (ФaVIII) [17, 28]. Возможно, это связано с воспалением, так как ФaVIII является еще и острофазовым белком воспаления [40].

Еще одним острофазовым белком является фибриноген [41]. В большинстве случаев при COVID-19 его уровень значительно выше нормальных значений (2–4 г/л), средний уровень составлял 6,99 г/л [17]. В то же время у лиц с тяжелой формой заболевания данный показатель снижался менее 1,0 г/л незадолго до смерти [27]. Предположительно это можно объяснить развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), так как снижение уровня фибриногена является маркером этого тяжелого осложнения [42].

Как известно, одним из главных маркеров повышения интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови является уровень D-димера. Любое заболевание, которое оказывает влияние на данный процесс, то есть на образование или расщепление фибрина, также приводит к росту D-димера. Изучению данного показателя при COVID-19 в литературе уделено большое внимание. Систематический обзор, включавший 6892 пациентов, и метаанализ, в который вошло 3496 пациентов, показали, что уровень D-димера был высоким у 34,8% лиц [43]. По-видимому, данный показатель повышается уже на ранних этапах заболевания. Так, повышенный уровень D-димера был отмечен у большинства пациентов при поступлении в стационар [27, 37, 38]. Более того, его уровень предположительно может иметь прогностическое значение при COVID-19. Уже при поступлении уровень D-димера был выше у тех лиц, которые в дальнейшем лечились в реанимации, по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в такой терапии [38]. Метаанализ 30 исследований ( $n = 53\ 000$ ) показал, что повышенный уровень данного маркера гемокоагуляции ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 ( $p < 0,001$ ) [44].

Многие заболевания, в том числе и пневмонии, васкулиты, сопровождаются повышением интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови и, следовательно, повышенным уровнем D-димера [45]. S. Yin и соавт. [46] не выявили существенной разницы в уровне D-димера у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной как SARS-CoV-2 (в 449 случаях), так и другими возбудителями пневмонии (у 104 больных).

В клинической практике уровень D-димера может служить диагностическим критерием ВТЭ [47]. Но у пациентов с COVID-19 повышенный уровень D-димера отмечался и у лиц с ВТЭ, и без его развития [48].

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с COVID-19 существует множество факторов, которые могут приводить к увеличению D-димера, такие как ВТЭ, воспаление, сопутствующие заболевания и др.

Состояние тромбоцитарного звена гемокоагуляции при COVID-19 также было подвергнуто анализу. Обнаружено, что при этом заболевании наблюдается изменение количества тромбоцитов. Тромбоцитопения отмечается у 5–40% пациентов [37]. Среднее число кровяных пластинок варьировало от 160 до  $215 \times 10^9/\text{л}$  [18] и от 120 до  $200 \times 10^9/\text{л}$  у тяжело больных пациентов [37, 38]. Количество тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  встречается чрезвычайно редко [49]. У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается только легкая тромбоцитопения (не ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) [27]. Метаанализ 9 исследований, в который вошло 1700 больных, проведенный G. Lippi и соавт. [50], показал значимую связь между тромбоцитопенией, выявленной при поступлении пациента в стационар, и тяжестью COVID-19. Так, количество тромбоцитов было значительно ниже при тяжелом состоянии больного и у погибших пациентов (средняя разница  $31,5 \times 10^9/\text{л}$ ) [50]. N. Tang и соавт. отметили, что на более поздних стадиях болезни уменьшение количества тромбоцитов (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) отрицательно коррелировало с 28-дневной смертностью [51].

X. Yang и соавт. сделали вывод о том, что болезнь не ассоциируется со значительной тромбоцитопенией, и предположили, что самая вероятная причина тромбоцитопении — это потребление кровяных пластинок, то есть образование тромбов в легочном русле [49]. Кроме того, они выявили факт снижения уровня смертности по мере увеличения числа тромбоцитов, что, вероятно, можно объяснить ослаблением интенсивности тромбообразования [49].

По мнению Jecko Thachil, «более высокое» количество тромбоцитов при COVID-19 необычно и, вероятно, указывает на активацию печени и выброс тромбопоэтина [52]. Другим объяснением этого факта является предположение, что тромбоциты являются одной из первых линий защиты при инфицировании SARS-CoV-2 [53].

Практически не изучалась при COVID-19 активность тромбоцитарного звена. Можно предположить, что она повышается, так как вследствие эндотелиальной дисфункции [54] происходит высвобождение большого количества фактора фон Виллебранда (VWF), что в свою очередь способствует активации агрегации тромбоцитов [54]. Однако доказательства этого пока не получены, так как не проводилась оценка изменения уровня фактора IV тромбоцитов или бета-тромбоглобулина.

Указанные выше изменения в системе гемокоагуляции, наблюдаемые при COVID-19 в начале пандемии, расценивались рядом авторов как ДВС-синдром [27, 37], а также как сепсис-индуцированная коагулопатия [51].

Первые такие сообщения стали поступать из Китая. По данным N. Tang и соавт., данный синдром, диагностируемый в соответствии с критериями ISTH [27], встречался гораздо чаще у погибших пациентов с COVID-19 (71,4%), чем у выживших (0,6%) [27]. Авторы атласа патологических изменений при COVID-19

изменения, выявленные у 231 погибших, также расценили как ДВС-синдром [11].

С другой стороны, европейские ученые подобной тенденции не выявили. Н. Fogarty и соавт. не зафиксировали ДВС-синдром ни у одного из 83 пациентов в момент поступления в стационар [55]. Такие же результаты были получены и J. Helms и соавт., которые не выявили признаков ДВС ни у одного из 150 лиц с COVID-19 при поступлении в ОР [16]. По мнению экспертов Британского торакального общества (British Thoracic Society — BTS), нет четкой ясности, отражают ли эти наблюдения более низкий риск развития ДВС-синдрома, связанного с COVID-19, у лиц в «кавказской» популяции, или это связано с ранним и более широким назначением низкомолекулярных гепаринов [12].

Мнение о том, что изменения гемокоагуляции при COVID-19 являются ДВС-синдромом или сепсис-индуцированной коагулопатией (СИК), было основано на том, что у многих пациентов обнаруживались критерии данных состояний [56]. Однако следует отметить, что изменения, возникающие при COVID-19, отличаются от классического ДВС-синдрома. Во-первых, при ДВС-синдроме всегда отмечаются тромбоцитопения, значительно более выраженная, чем при COVID-19, и снижение фибриногена (при COVID-19 он чаще повышен). При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 в значительно меньшей степени увеличиваются АЧТВ и ПТВ. Более того, при COVID-19 обнаружена высокая активность фактора VIII [34], что позволяет предполагать отсутствие значимого потребления факторов свертывания крови. Таким образом, создается впечатление, что большинство пациентов с COVID-19 не набирают достаточного количества баллов для постановки диагноза ДВС-синдрома в соответствии с критериями ISTH [42].

ДВС-синдром ранее именовался тромбгеморрагическим синдромом (М.С. Мачабели, Г. Селье), для которого более характерно преобладание кровотечения над тромбозом [57]. Но большинству больных COVID-19 геморрагический синдром не свойственен: петехии наблюдаются только у 2,44% [56], кровохарканье —

меньше чем у 5% пациентов [38]. Описаны только единичные случаи кровоизлияния в мозг [58] и фатальные кровотечения из желудочно-кишечного тракта [59], которые, скорее всего, были связаны с сопутствующими факторами.

Изменения системы гемокоагуляции при тяжелых состояниях, как и при COVID-19, развиваются раньше, чем наступает ДВС-синдром. Наиболее часто подобное наблюдается при сепсисе. В связи с этим эксперты субкомитета по ДВС-синдрому ISTH в 2017 г. предложили создать новое понятие — «сепсис-индуцированная коагулопатия» (СИК), которую они предложили расценивать в качестве ранней фазы ДВС-синдрома [60]. ISTH предлагает упрощенную двухэтапную систему последовательной оценки состояния гемокоагуляции для раннего выявления ДВС. Сначала проводится скрининг по шкале СИК, а у пациентов, которые соответствуют критериям СИК, следует провести второй шаг — оценку наличия ДВС-синдрома [61] (табл. 1). В связи с этим изменения системы гемокоагуляции, возникающие при COVID-19, ряд авторов расценивал именно как СИК. Однако для сепсис-индуцированной коагулопатии характерны более выраженное снижение числа тромбоцитов и менее высокий уровень D-димера.

Важно помнить, что маркеры внутрисосудистого свертывания крови обнаруживаются как у больных, так и у здоровых людей, что дает основание утверждать, что внутрисосудистое микросвертывание крови является перманентным процессом человеческого организма [62]. Именно это и лежит в основе предлагаемого нами термина «постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови» (ПВСМСК). Российской ассоциацией аромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта — Б.А. Кудряшова уже публиковались рекомендации о введении в рабочую практику врачей концепции о наличии ПВСМСК [63]. Было предложено разделять этот процесс на основании определения его интенсивности (в зависимости от уровня маркеров внутрисосудистого свертывания — D-димера и IV фактора тромбоцитов на 4 степени) (табл. 2) [63].

Таблица 1

**Критерии ДВС-синдрома и СИК (ISTH, 2019) [61]**

Параметр	Баллы	ДВС-синдром	СИК
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	2	< 50	< 100
	1	$\geq 50$ , < 100	$\geq 100$ < 150
ПДФ/D-димер	3	Сильный рост	—
	2	Умеренное увеличение	—
Протромбиновое время/МНО, с	2	$\geq 6$	(> 1,4)
	1	$\geq 3$ < 6	(> 1,2 $\geq$ 1,4)
Фибриноген, г/мл	1	<100	—
Оценка SOFA	2	—	$\geq 2$
	1	—	1
Общий балл по ДВС или СМК		$\geq 5$	$\geq 4$

Примечание. ISTH — Международное общество по тромбозам и гемостазу; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК — сепсис-индуцированная коагулопатия; SOFA (Sepsis-related Organ Failure) — последовательная оценка недостаточности органов; оценка SOFA (оценка органной недостаточности) — сумма из 4 пунктов (дыхательные SOFA, сердечно-сосудистые SOFA, печеночные SOFA, почечные); ПДФ — продукты деградации фибрина; МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 2

**Выраженность интенсивности внутрисосудистого свертывания крови [63]**

1-я степень	Уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы
2-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние преходяще и его влияние на функции органов и систем организма практически не заметно
3-я степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но на обычную клиническую картину заболевания его влияние не всегда четко выявляется. Предполагается, что целенаправленная регуляции интенсивности внутрисосудистого свертывания крови может улучшить прогноз заболевания
4-я степень	Повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. Синдром ДВС

Формирующиеся в микроциркуляторном русле внутрисосудистые микротромбы могут иметь различную морфологическую структуру, различные клинические проявления.

Еще в 1980 г. нами было показано, что при различных заболеваниях активность прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемокоагуляции может быть различной [64]. В 1987 г. В.К. Великов, изучавший внутрисосудистое микросвертывание крови при диабетической микроангиопатии, показал, что активность прокоагулянтного звена гемокоагуляции при компенсации сахарного диабета бывает невысокой, в то время как активность тромбоцитарного звена гемокоагуляции даже в стадии компенсации сахарного диабета является столь же высокой, как и в состоянии декомпенсации [65]. Это дало основание автору утверждать, что перманентное некорректируемое усиление интенсивности внутрисосудистого тромбоцитарного микротромбообразования является прямым показанием для применения при сахарном диабете препаратов антиагрегантного действия [65].

Мы считаем, что коагулопатию, которая развивается при COVID-19, следует расценивать как 2-ю степень постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови (табл. 2) [62, 63], то есть степень, при которой уровень маркеров свертывания крови повышен, но нормализуется при исчезновении провоцирующего фактора, или же 3-ю степень, так как изменения свертывающей системы крови, возникающие при COVID-19, влияют на функцию органов и требуют коррекции [62, 63].

Повышение интенсивности внутрисосудистой свертываемости крови при COVID-19, которое приводит к развитию тромбозов, ДВС-синдрома, безусловно вносит значительную лепту в развитие тяжелых осложнений и даже смерти [15, 38, 51, 55]. В связи с чем медицинские ассоциации рекомендуют применение антикоагулянтов для лечения пациентов с данным заболеванием [12, 66–70]. Кроме того, имеющиеся на сегодня данные о тромбоцитах дают возможность пред-

положить, что назначение антиагрегантов принесет определенную пользу в лечении сегодняшней коронавирусной болезни человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. worldometers.info [Электронный ресурс]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (5 jule 2020).
2. Robb J.A., Bond C.W. Coronaviridae. *Comprehensive Virology*. 1979;6:193–247. DOI: 10.1007/978-1-4684-3563-4\_3.
3. *Communicable disease threats report, 9–15 February 2020, week 7. ECDC* (5 jule 2020) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-15-Feb-2020-PUBLIC.pdf>.
4. *International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV* [Электронный ресурс]. URL: <https://talk.ictvonline.org/> (5 june 2020).
5. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. COVID-19. *BMJ Best Practices*. BMJ Publishing Group (17 февраля 2020).
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/> (5 jule 2020).
7. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijs M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J. Gen. Virol.* 2012;93(9):1924–1929. DOI: 10.1099/vir.0.043919-0.
8. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
9. Robb J. What I am doing for the upcoming COVID-19 (coronavirus) pandemic [Электронный ресурс]. <http://www.europe-solidaire.org/spip.php?article52289> (5 jule 2020).
10. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study *Lancet*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: [doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5).
11. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас*. Москва 2020. С 140.
12. *BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19*. Updated 4 May 2020. British Thoracic Society [Электронный ресурс]. URL: <https://brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patients-with-covid-19/>. (5 jule 2020)
13. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemos.* 2020;18(6):1421–1424. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
14. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
15. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1995–2002. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
16. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients in 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.
17. Grillet F., Behr J., Calame P., Aubry S., Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020. [Epub ahead of print] DOI: [doi.org/10.1148/radiol.2020201544](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544)
18. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L. et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Revel. Eur. Respir. J.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1183/13993003.01365-2020.
19. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y., Hadied M.O., Bhargava P., Khanna K. et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiol.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201955.
20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. 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.

21. Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;M20-2003. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-200320-2003.
22. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2020;14:20-2566. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326 / M20-2566.
23. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *NICE*. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (10 may 2020).
24. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C., Griffith L., Schiff D. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit. Care Med.* 2005; 33(7):1565-1571. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2.
25. Hunt B.J. Preventing Venous Thromboembolism in the Critically Ill — Can We do More? *J. Intensive Care Soc.* 2014;5(3):3-5. DOI: 10.1177/17511437140151S302.
26. Zhang Ch., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X. et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15833. DOI: 10.1097/MD.00000000000015833.
27. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(04):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.
28. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. 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.
29. Azouz E., Yang S., Monnier-Cholley L., Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46:1464-1465. DOI: 10.1007/s00134-020-06079-2.
30. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;S0741-5214(20)31080-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
31. Ueki Y., Otsuka T., Windecker S., Räber L. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Eur. Heart J.* 2020;41(22):2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399ehaa399.
32. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattini D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes Circulation. *Circulation.* 2020;141(25):2113-2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
33. Yaghi S., Ishida K., Torres J., Grory B.M., Raz E., Humbert K. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. Originally published 20 May 2020 [Epub ahead of print]. DOI: doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335.
34. Kwaan H.C. *Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae*. Seminars in thrombosis and hemostasis. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
35. Brown N.J., Kim K.S., Chen Y.Q., Blevins L.S., Nadeau J.H., Meranze S.G., Vaughan D.E. et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(01):336-344. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6305.
36. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
37. Zhou F., Yu T., Du R., Ting Yu., Du R., Fan G., Ying Liu, Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
38. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. 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.
39. Harzallah I., Debliquis A., Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14867.
40. Tichelaar V., Mulder A., Kluin-Nelemans H., Meijer K. The acute phase reaction explains only a part of initially elevated factor VIII: C levels: a prospective cohort study bin patient with venous thrombosis. *Thromb. Res.* 2012;129:183-186. DOI: 10.1016 / j.thromres.2011.09.024.
41. Hantgan R.R., Simpson-Haidaris P.J., Francis C.W., Marder V.J. Fibrinogen structure and physiology. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (ed. by R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2001:203-232.
42. Taylor F.B., Toh C.H. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular-coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001;86:1327-1330.
43. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N., Singla V. et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2139/ssrn.3566166.
44. Ma C., Gu J., Hou P., Ma C., Gu J., Hou P. et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037572.
45. Sadosty A.T., Goyal D.G., Boie E.T., Chiu C.K. Emergency department D-dimer testing. *J. Emergency Med.* 2001;21(4):423-429.
46. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV-2. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020 Apr;3:1-4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
47. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geering G.-J., Harjola V-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
48. Stoneham S.M., Milne K.M., Nuttal E., Frew G.H., Sturrock B., Sivaloganathan H. et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. *Clin. Med.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0228>.
49. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1469-1472. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14848.
50. Lippi G., Plebani M., Henry M.B. 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.
51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D., Sun Z. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(05):1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
52. Yang X., Shang Y. Response to «What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us?». *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):2073. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14889.
53. Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases. *Platelets.* 2017;28(2):155-164. DOI: 10.1080/09537104.2016.1240766
54. Stockschlaeder M., Schneppenheim R., Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2014;25(03):206-216. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000065.
55. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C., Martin-Loeches I, Browne P. et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Brit. J. Haematol.* 2020;189:1044-1049. DOI: doi.org/10.1111/bjh.16749.
56. Joob B., Wantwit V. *Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2020Jan-Dec;26. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1076029620918308.
57. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. *Пробл. гематол.* 1981;1:48-54.
58. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
59. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y., Li X., Shan H. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(06):1831.e3-1833.e3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

60. Iba T., Nisio M.D., 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:e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
61. Iba T., Levy J.H., Yamakawa K., Kitamura N., Thachil J. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(8):1265–1268. DOI: doi.org/10.1111/jth.14578.
62. Bokarev I.N., Popova L.V. Detection of disseminated intravascular coagulation with the help of the conception of constant intravascular microcoagulation. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2010;138(1):53–58. DOI: 10.2298/sarh10s1053b.
63. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. Москва. 2016.
64. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. Киев: Здоровья, 1989. С. 237.
65. Великов В.К. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови и диабетическая микроангиопатия. *Терапевтический архив*. 1989;5:26.
66. Marietta M., Ageno W., Artoni A., De Candia E., Gresele P., Marchetti M., et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18(03):167–169. DOI: 10.2450/2020.0083-20.
67. Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C., et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020:201629. DOI: doi.org/10.1148/radiol.2020201629.
68. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. 2020; Версия 6 (28.04.2020).
69. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., Connors J.M., Hunt B.J., Iba T. et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1859–1865. DOI: 10.1111/jth.14929. doi: 10.1111/jth.14929
70. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., et al. *Prevention, Diagnosis and Treatment of VTE in Patients With COVID-19 CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest*. 2020. [Epub ahead of print] DOI: doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559.
- REFERENCES
1. *Worldometers*. [Electronic resource]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (5 jule 2020).
  2. Robb J.A., Bond C.W. Coronaviridae. *Comprehensive Virology*. 1979;6:193–247. DOI: 10.1007/978-1-4684-3563-4\_3.
  3. *Communicable disease threats report, 9–15 February 2020, week 7*. ECDC (5 jule 2020) [Electronic resource]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-15-Feb-2020-PUBLIC.pdf>.
  4. *International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV* [Electronic resource]. URL: <https://talk.ictvonline.org/> (5 june 2020).
  5. Beeching N.J., Fletcher T.E., Fowler R. *COVID-19*. BMJ Best Practices. BMJ Publishing Group (17 февраля 2020).
  6. Ministry of health of the Russian Federation [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/> (5 jule 2020).
  7. Dijkman R., Jebbink M.F., Deijns M., Milewska A., Pyrc K., Buelow E. et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J. Gen. Virol.* 2012;93(9):1924–1929. DOI: 10.1099/vir.0.043919-0.
  8. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
  9. Robb J. What I am doing for the upcoming COVID-19 (coronavirus) pandemic [Electronic resource]. <http://www.europe-solidaire.org/spip.php?article52289> (5 jule 2020)
  10. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
  11. Zairatyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyav A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. *Pathological anatomy covid-19. Atlas*. Moscow 2020. С 140 (in Russian).
  12. *BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19*. Updated 4 May 2020. British Thoracic Society [Electronic resource]. URL: <https://brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/bts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-inpatients-with-covid-19/> (5 jule 2020)
  13. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemos.* 2020;18(6):1421–1424. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
  14. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
  15. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888.
  16. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients in 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.
  17. Grillet F., Behr J., Calame P., Aubry S., Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020. [Epub ahead of print] DOI: doi.org/10.1148/radiol.2020201544
  18. Bompard F., Monnier H., Saab I., Tordjman M., Abdoul H., Fournier L. et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Revel. Eur. Respir. J.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1183/13993003.01365-2020.
  19. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y., Hadied M.O., Bhargava P., Khanna K. et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiol.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1148/radiol.2020201955. Radiology.
  20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Humanitas COVID-19 Task Force. 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.
  21. Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;2003. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-200320-2003.
  22. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* 2020;14:20–2566. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-2566.
  23. *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. NICE. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> (10 may 2020).
  24. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C., Griffith L., Schiff D. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit. Care Med.* 2005;33(7):1565–1571. DOI: 10.1097/01.CCM.0000171207.95319.B2.
  25. Hunt B.J. Preventing Venous Thromboembolism in the Critically Ill — Can We do More? *J. Intensive Care Soc.* 2014;5(3):3–5. DOI: 10.1177/175114371401515302.
  26. Zhang Ch., Zhang Z., Mi J., Wang X., Zou Y., Chen X. et al. The cumulative venous thromboembolism incidence and risk factors in intensive care patients receiving the guideline-recommended thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15833. DOI: 10.1097/MD.00000000000015833.
  27. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(04):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
  28. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. 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.
  29. Azouz E., Yang S., Monnier-Cholley L., Arrivé L. Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1464–1465. DOI: 10.1007/s00134-020-06079-2.
  30. Bellosta R., Luzzani L., Natalini G., Bellosta R., Luzzani L., Natalini G. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* 2020;S0741–5214(20)31080-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.
  31. Ueki Y., Otsuka T., Windecker S., Räber L. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Eur. Heart. J.* 2020;41(22):2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399ehaa399.

32. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113–2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
33. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory B.M., Raz E., Humbert K. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. Originally published 20 May 2020 [Epub ahead of print]. DOI: doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335.
34. Kwaan H.C. *Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae*. Seminars in thrombosis and hemostasis. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/s-0040-1709996.
35. Brown N.J, Kim K.S, Chen Y.Q., Blevins L.S., Nadeau J.H., Mernanze S.G., Vaughan D.E. et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(01):336–344. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6305.
36. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A, Solomon S.D. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
37. Zhou F, Yu T, Du R, Ting Yu., Du R., Fan G., Ying Liu, Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
38. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. 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.
39. Harzallah I., Debliquis A., Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14867.
40. Tichelaar V., Mulder A., Kluin-Nelemans H., Meijer K. The acute phase reaction explains only a part of initially elevated factor VIII: C levels: a prospective cohort study bin patient with venous thrombosis. *Thromb. Res.* 2012;129:183–186. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.09.024.
41. Hantgan R.R., Simpson-Haidaris P.J., Francis C.W., Marder V.J. *Fibrinogen structure and physiology*. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (ed. by R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, A.W. Clowes & J.N. George), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2001:203–232.
42. Taylor F.B., Toh C.H. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 2001;86:1327–1330.
43. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi S.A., Bansal N., Singla V. et al. Clinical features of COVID-19 and factors associated with severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2139/ssrn.3566166.
44. Ma C., Gu J., Hou P., Ma C., Gu J., Hou P. et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037572.
45. Sadosty A.T, Goyal D.G., Boie E.T., Chiu C.K. Emergency department D-dimer testing. *J. Emergency Med.* 2001;21(4):423–429.
46. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV-2. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020 Apr;3:1–4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
47. Konstantinides S.V., Meyer G., Beccatini C., Bueno H., Geersing G-J., Harjola V-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2020;41(4):543–603. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
48. Stoneham S.M., Milne K.M., Nuttal E., Frew G.H, Sturrock B., Sivaloganathan H. et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. *Clin. Med.* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0228>.
49. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1469–1472. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jth.14848.
50. Lippi G., Plebani M., Henry M.B. 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.
51. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J., Li D., Sun Z. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(05):1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
52. Yang X., Shang Y. Response to «What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us?». *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):2073. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14889.
53. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
54. Stockschlaeder M., Schneppenheim R., Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2014;25(03):206–216. DOI: 10.1097/MBC.000000000000065.
55. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P. et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *British J. Haematol.* 2020;189:1044–1049. DOI: doi.org/10.1111/bjh.16749.
56. Joob B., Wantwit V. *Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients*. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020Jan-Dec;26. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1076029620918308.
57. Machabeli M. S. Thrombohemorrhagic syndrome. *Probltmy hematologii*. 1981;1:48–54. (in Russian).
58. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
59. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y., Li X., Shan H. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(06):1831.e3–1833.e3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
60. Iba T., Nisio M.D., 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:e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
61. Iba T., Levy J.H., Yamakawa K., Kitamura N., Thachil J. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(8):1265–1268. DOI: doi.org/10.1111/jth.14578.
62. Bokarev I, Popova LV. Detection of disseminated intravascular coagulation with the help of the conception of constant intravascular microcoagulation. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2010;138(1):53–58. DOI: 10.2298/sarh10s1053b.
63. Bokarev I.N., Popova L.V., Savin A.A *DIC and Constant Intravascular Microcoagulation of Blood*. Moscow. 2016. (in Russian).
64. Bokarev I. N, Schepotin B. M., Ena Ya.M. *Intravascular blood coagulation* Kiev: Health, 1989. p. 237. (in Russian).
65. Velikov VK, Chronic intravascular blood microcoagulation and diabetic microangiopathy. *Therapeutic archive*. 1989;5:26. (in Russian).
66. Marietta M., Ageno W., Artoni A., De Candia E., Gresele P., Marchetti M., et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18(03):167–169. DOI: 10.2450/2020.0083-20.
67. Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C., et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020:201629. DOI: doi.org/10.1148/radiol.2020201629.
68. *The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)*. 2020; Ver. 6 (28.04.2020). (in Russian).
69. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., Connors J. M., Hunt B.J. Iba T. et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(8):1859–1865. DOI: 10.1111/jth.14929. doi: 10.1111/jth.14929
70. Moores L.K., Tritschler T., i Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of VTE in Patients With COVID-19 CHEST Guideline and Expert Panel Report Chest. 2020. [Epub ahead of print] DOI: doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559.