

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Федоров С.А.^{1,2}, Медведев А.П.^{1,2}, Боровкова Н.Ю.², Таранов Е.В.¹

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ COVID-19

¹ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева», 603950, Нижний Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. 603005, Нижний Новгород, Россия

В настоящее время можно отметить, что COVID-19 без преувеличения является наиболее серьезным вызовом международной системе практического здравоохранения в его новейшей истории. Крайне высокие показатели заболеваемости и летальности диктуют необходимость более детального изучения патогенетических аспектов развивающейся инфекционной катастрофы. Помимо респираторного дистресс-синдрома, синдрома системной воспалительной реакции, COVID-19 характеризуется поливалентными нарушениями механизмов системного гемостаза, что находит отражение в росте количества венозных тромбоэмболических осложнений в общей структуре заболеваемости и летальности. В приведенном литературном обзоре проведено обобщение информации, посвященной COVID-19-ассоциированной коагулопатии и ее влиянию на изменение клинической и эпидемиологической характеристик венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; венозные тромбоэмболические осложнения; COVID-ассоциированная коагулопатия.

Для цитирования: Федоров С.А., Медведев А.П., Боровкова Н.Ю., Таранов Е.В. Патогенетические основы венозных тромбоэмболических осложнений на фоне COVID-19. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):485–490.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-485-490>

Для корреспонденции: Федоров Сергей Андреевич — канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; e-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru

Fedorov S.A.^{1,2}, Medvedev A.P.^{1,2}, Borovkova N.Yu.², Taranov E.V.¹

PATHOGENETIC BASIS OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AS DEUTEROPATHIES OF COVID-19

¹Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician Korolev B.A., 603950, Nizhny Novgorod, Russia

²Volga Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

At present, it can be noted without exaggeration that COVID-19 is the most serious challenge to the international system of practical health care in its recent history. Extremely high rates of morbidity and mortality dictate the need for a more detailed study of the pathogenetic aspects of the developing infectious disaster. In addition to respiratory distress syndrome, and systemic inflammatory response syndrome, COVID-19 is characterized by polyvalent disorders of the mechanisms of systemic hemostasis, which is reflected in the increase in the number of venous thromboembolic complications in the overall structure of morbidity and mortality. This literature review summarizes information on Covid-associated coagulopathy and its impact on changes in the clinical and epidemiological characteristics of venous thromboembolic complications.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; venous thromboembolic complications; COVID-associated coagulopathy.

For citation: Fedorov S.A., Medvedev A.P., Borovkova N.Yu., Taranov E.V. Pathogenetic basis of venous thromboembolic complications as deuteropathies of COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(7):485–490.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-485-490>

For correspondence: Sergey A. Fedorov — candidate of medical Sciences, cardiovascular surgeon; e-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about author

Fedorov S.A., <http://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Received 15.05.20

Коронавирусная инфекция — острое респираторное инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, который является одним из 7 известных на данный момент времени видов вирусов семейства *Coronaviridae*. Впервые новый тип вируса был обна-

ружен при анализе вспышки атипичной пневмонии инфекционной природы в городе Ухань, (провинция Хубей, Китай) [1]. Первые сообщения о данной патологии были представлены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 г., и уже 11 фев-

ля 2020 г. исследовательская группа Международного комитета по систематизации вирусов назвала этот инфекционный агент вирусом SARS-CoV-2.

Бурное распространение инфекции среди населения индивидуально развитых стран привело к тому, что уже в конце января 2020 г. SARS-CoV-2 (2019-nCoV) был объявлен чрезвычайной ситуацией в системе международного здравоохранения [2]. И уже в начале марта ВОЗ придает новой инфекции статус пандемии [3]. Помимо крайне высоких показателей заболеваемости, пандемия характеризуется высокими параметрами летальности, достигая в среднем до 10% и увеличиваясь в группе пациентов пожилого и старческого возраста, а также среди больных с исходно скомпрометированным состоянием дыхательной и сердечно-сосудистой систем [4].

SARS-CoV-2 относится к одноцепочечным РНК-содержащим вирусам семейства *Coronaviridae*. Отличительной морфологической особенностью является наличие на его поверхности специфических гликопротеинов или пепломеров, совокупность которых при электронной микроскопии придает вирусу вид короны. Именно наличие данных пепломеров, или спайковых S-белков, определяет тропизм вируса к организму человека, опосредованный через взаимодействие с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), по принципу фермент-субстратного взаимодействия. В последующем вирус-контаминированные клетки начинают вырабатывать интерферон-гамма, а также ряд специфических хемокиновых лигандов, которые приводят к чрезмерной активации макрофагов и развитию неконтролируемой воспалительной реакции [5]. В отличие от своего предшественника — вируса SARS-CoV — «новый» вирус обладает рядом характеристик, которые определяют его патогенность и вирулентность. В частности, он имеет более компактную 3D-конформацию связывающего домена, что облегчает его взаимодействие с АПФ2. Кроме того, SARS-CoV-2 имеет фуриновый участок расщепления, расположенный на границе S1/S2 спайкового S-протеина 12, что облегчает проникновение вируса в клетку реципиента [6].

Нарушение свертывающей системы крови занимают одну из ключевых позиций патогенеза коронавирусной инфекции, являясь одной из основных причин летальных исходов в группе пациентов высокого морбидного профиля. При этом до конца не ясно, возникновение коагулопатии связано с непосредственным влиянием вирусного агента либо она является вторичной по отношению к развивающемуся иммуно-воспалительному ответу. Дело в том, что взаимодействие с вирусным агентом приводит к искажению запуска компенсаторной активации коагуляции, направленной на изолирование инфекционного начала, до патологически развивающегося ДВС-синдрома, обладающего тенденцией к прогрессивному течению. Это определяется, с одной стороны, выработкой организмом хозяина целого спектра иммуновоспалительных комплексов с выра-

женным плейотропным эффектом, в том числе противовоспалительных цитокинов, активирующих систему коагуляции. С другой стороны, активация сосудистотромбоцитарного звена системы гемостаза вследствие развивающейся эндотелиальной дисфункции, равным счетом как и прокоагулянтная способность SARS-CoV-2, так же потенцируют гиперкоагуляцию. В совокупности это определяет развитие коагулопатии потребления со всеми вытекающими из этого осложнениями. В ряде экспериментальных исследований, направленных на изучение механизмов взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками организма человека, было отмечено, что после интернализации вируса в клетку происходит уменьшение АПФ2 на ее поверхности. Первоначально это явление объяснялось как компенсаторный физиологический процесс, направленный на уменьшение вирусной нагрузки и трансмембранную диффузию в эпителии дыхательных путей. Однако последующие наблюдения показали, что снижение концентрации АПФ2 определяет накопление ангиотензина II и его чрезмерную активность, в том числе прокоагуляционную [6].

Так, исследование F.A. Kloka и соавт. [7], базирующееся на изучении историй болезни 184 реанимационных больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией и тяжелой двусторонней пневмонией, продемонстрировало роль венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), а также артериальных тромбозов более чем в 30% смертельных случаях. При этом следует отметить, что авторы подчеркивают доминирующую позицию ВТЭО в общей структуре летальности, которая, по их данным, составила более 25% [6]. S. Cui и соавт. [8] также сообщили о развитии ВТЭО у 25% исследуемых им больных.

Результаты J. Poissy и соавт. [9] продемонстрировали примерно сопоставимые эпидемиологические параметры ВТЭО в группе пациентов, получавших стационарное лечение в клиниках Франции. По их данным, ВТЭО как причина летального исхода составляла до 20% в когорте из 100 больных. Авторы отмечают, что частота ВТЭО в группе сопоставимых по морбидному профилю пациентов, пролеченных за аналогичный период времени 2019 г., имеет практически трехкратный характер роста, а именно 20% против 6,1%.

Ретроспективный анализ результатов реанимационного лечения 80 пациентов с тяжелой коронавирусной пневмонией в Китае показал частоту развития ВТЭО до 25%, что полностью совпадает с данными европейских исследований, представленными выше [10]. Достоверность полученных данных подтверждается результатами патолого-анатомических исследований, что противостоит обыденной клинической практике, когда частота патоморфологических находок ВТЭО в несколько раз превышает частоту прижизненно установленных диагнозов [6, 8]. Однако микротромбы в бассейне легочной артерии, верифицируемые на секционном материале, демонстрируют принципиальное патогенетическое отличие COVID-ассоциированной

коагулопатии от классических механизмов их формирования, что только подогревает интерес исследователей [11].

На сегодняшний день остается много вопросов; например, является ли COVID-19 непосредственным этиологическим фактором этих нередко фатальных осложнений или они развиваются по мере прогрессирования инфекционного процесса и характерны для любой инфекции, протекающей по тяжелому сценарию. Роль и причины возникновения этих нарушений, реальная их частота, несмотря на большое количество работ и публикаций, остаются субстратом бурных дискуссий, напряженности которых не уступает лишь накал, возникающий при обсуждении вопросов терапии и профилактики ВТЭО при коронавирусной инфекции. Именно актуальность этой проблематики явилась поводом для нашего литературного обзора.

В настоящее время известно, что коронавирус попадает в организм человека посредством АПФ2, который является мембранным белком и широко представлен в эндотелии сосудов и клеток дыхательных путей [12]. По мнению V.D. Menachery и соавт. [13], подобная гистологическая особенность делает их наиболее уязвимыми при COVID-19. Так, патоморфологические исследования больных с COVID-19 показали диффузное поражение паренхимы легкого, проявляющееся отеком альвеол, экссудативным воспалением, формированием гиалиновых мембран с последующей гиперплазией пневмоцитов II типа, что характерно для большинства ОРВИ [14]. Однако в сравнении с другими ОРВИ у пациентов с COVID-19 отмечается отсроченное начало респираторного дистресс-синдрома, который характеризуется высокой респираторной комплаентностью и высокой фракцией шунта [15]. Помимо этого, работа I. Hamming и соавт. показала высокую частоту экспрессии АПФ2 в эндотелиальной выстилке венозных и артериальных сосудов, а также в толще их гладкомышечных клеток, что определяет патогенетические основы формирования артериальных и венозных тромбозов [16].

Первоначально качественная оценка состояния пациентов с коронавирусной инфекцией позволила выявить, что те или иные нарушения системы гемостаза имеют место у 20% больных, в первую очередь разговор идет о изменении концентрации D-димера и продуктов распада фибриногена [16]. Патогенетическим обоснованием данного феномена является факт, что острая воспалительная реакция, обусловленная вирусной интервенцией, оказывает выраженное многокомпонентное влияние на параметры системы гемостаза и фибринолиза. С одной стороны, происходит снижение концентрации циркулирующих в плазме крови С-белка и антитромбина, что прямо или опосредованно приводит к увеличению концентрации ингибитора активатора плазминогена 1, который в свою очередь определяет блокирование процессов фибринолиза и активацию процессов гиперкоагуляции [12, 14, 16]. Среди механизмов тромбообразования следует отметить явления

системной гипоксемии, наиболее выраженной у больных, требующих вспомогательной кислородотерапии. Так, снижение парциального напряжения кислорода и гиперкапния оказывают стимулирующее действие на индуцибельные к гипоксии транскрипционные факторы, целевые гены которых определяют выработку ряда химических соединений, обладающих прокоагулянтными свойствами [17].

Помимо этого, крайне важным, но зачастую ускользающим от взгляда исследователей фактором риска развития ВТЭО в рассматриваемой группе больных является нативный соматический статус пациента. Выраженная интоксикация и дегидратация, обусловленная физическим охлаждением терминальных больных, а также сопутствующими расстройствами пищеварения в виде диареи, определяют нарушения водно-электролитного баланса, приводят к доминирующей гемоконцентрации и формированию микро- и макротромбозов [18].

Другим крайне важным фактором риска развития ВТЭО является длительный режим иммобилизации, обусловленный тяжестью развивающейся первичной патологии и усугубляющийся присоединением вторичной инфекции (бактериальной или грибковой), ожирением, а также сопутствующей коморбидной патологией [13, 15]. Именно этот постулат триады Вирхова приобретает одну из ключевых позиций в отношении терминальных больных, находящихся на лечении в ОРИТ, а также среди пациентов пожилого и старческого возраста [19].

Ведущим звеном патогенеза тяжелых форм COVID-19 является так называемый «цитокиновый шторм», опосредованный чрезмерным выбросом провоспалительных медиаторов в ответ на неадекватно сильную реакцию иммунной системы. Последние вызывают формирование порочного патологического круга, в котором инициальные иммуновоспалительные комплексы определяют повреждение эндотелиальной выстилки сосудистой стенки. Это приводит к высвобождению еще большего количества медиаторов воспаления, а также активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза вследствие обнажения молекул коллагена и эластина, определяющих прогрессирование гиперкоагуляции [20]. Именно повреждению эндотелиальной выстилки, как первичной, так и вторичной, многие исследователи приписывают роль триггера развивающегося «цитокинового шторма». А именно, повреждение клетки организма человека вызывает выработку тканевого фактора, выступающего в роли инициатора запуска процессов гиперкоагуляции, опосредованное через взаимодействие с VII фактором плазмы крови [21]. В последующем прогрессирование воспалительного процесса определяет выработку фактора некроза опухоли, который наряду с вирусным эндотоксином приводит к замыканию порочного круга развивающегося инфекционного процесса [21]. Характерной особенностью рассматриваемого «цитокинового шторма»

ма», помимо чрезмерной выработки иммуновоспалительных медиаторов (IL-1, IL-1, фактор некроза опухоли и др.), является угнетение Т-клеточного звена иммунитета в виде уменьшения количества Т-лимфоцитов и дискоординации Т-клеточных регуляторных механизмов, а также увеличение количества циркулирующих нейтрофилов и активированных моноцитов. Подобный регуляторный дисбаланс гуморального и клеточного звеньев иммунитета зачастую имеет место при сепсисе, который характеризуется, помимо нарушения адаптивного Т-клеточного иммунитета, выраженным синдромом системной воспалительной реакции с явлениями повреждения эндотелиальной выстилки сосудистой стенки и внутренних органов [22]. Учитывая данную патогенетическую особенность, ряд авторов полагает, что терминальная стадия COVID-19 является ничем иным, как вариантом вирусного сепсиса, который в отличие от других инфекционных нозологий имеет тенденцию не к гипо-, а к гиперкоагуляции [23]. Именно эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей на высоте «цитокинового шторма» ряд авторов отдают приоритет при рассмотрении вопросов COVID-19-ассоциированной коагулопатии, а уровню растворимого в крови тромбомодулина отводят роль предиктора неблагоприятного исхода [24]. В исследовании G. Goshua и соавт. было включено 68 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией. При этом 48 пациентов находились в ОРИТ на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), остальные 20 больных получали стационарное лечение и находились на вспомогательной кислородотерапии. Результаты исследования продемонстрировали повышение уровня D-димера, тромбина — антитромбина, фактора Виллебранда у всех рассматриваемых больных. Однако в группе пациентов, находящихся в ОРИТ, данные показатели были достоверно выше ($p < 0,001$). Плазменный активатор плазминогена был повышен у 96% исследуемых. Помимо этого, ряд исследователей высказывают предположения о том, что прогрессирующая дисфункция эндотелия определяет активацию систему комплемента с развивающейся тромботической микроангиопатией, сходной с микроангиопатией, ассоциированной с гемолитико-уремическим синдромом [25]. Изучая изменения параметров системы гемостаза, исследователи обнаружили, что повышение уровня растворимого тромбомодулина коррелирует с выживаемостью больных, а именно превышение порогового значения (3,26 нг/мл) ассоциируется с летальным исходом ($p = 0,0087$) [26]. Наиболее устойчивые нарушения в системе гемостаза в группе пациентов с COVID-19 проявляются в тромбоцитопении и повышении уровня D-димера, который прямо пропорционально коррелирует с клиническим исходом заболевания, а также необходимостью и длительностью ИВЛ [27]. Первые данные о прогностической значимости уровня D-димера были опубликованы китайскими исследователями. Так, авторы наблюдали повышение его

уровня выше 0,5 мг/л у 46–63% исследуемых пациентов [26]. В другом исследовании было отмечено, что уровень D-димера выше 1 мг/л ассоциируется с 18-кратным увеличением риска летального исхода [28].

Среди прочих изменений параметров системы гемостаза вариabельными к тяжести протекающей патологии являются увеличение протромбинового времени, укорочение активированного тромбопластинового времени [29]. Так, в исследовании N. Tang и соавт. [30] были проанализированы результаты лечения 183 больных с COVID-19. В общей группе пациентов был зафиксирован 21 летальный случай, что составило около 12%. Среди погибших больных были отмечены достоверно более высокие показатели уровней D-димера и продуктов распада фибрина (3,5 против 1,9), увеличение протромбинового времени на 14% ($p < 0,0001$). Помимо этого, более 70% умерших больных соответствовали критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу для ДВС-синдрома в сравнении только с 0,6% выживших больных. При этом коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, имеет явные отличия как от классического ДВС-синдрома, так и от сепсиса. К ним относятся низкое потребление тромбоцитов и факторов свертывания плазмы крови (в первую очередь фибриногена), крайне низкий процент геморрагических осложнений, а также вовлечение в первичный патологический процесс легочного микроциркуляторного русла с развитием «легочной микрососудистой ангиопатии» [27].

Следует отметить, что применение в плане патогенетической схемы лечения гормональных препаратов, иммуноглобулинов, а также катетеризация центральных вен и искусственная вентиляция легких, которые являются неотъемлемыми атрибутами больных, находящихся в крайне тяжелой клинической ситуации, потенцируют активацию сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышают риски развития ВТЭО [31]. Очевидно, что тяжелые формы заболевания гораздо чаще осложняются ВТЭО и тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) в частности. Так, в одном из европейских исследований, включающем опыт лечения более 180 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, было установлено, что более чем у 13% больных был верифицирован диагноз ТЭЛА. При этом у всех больных COVID-19 протекал в тяжелой форме [32]. Помимо этого, ряд авторов отмечает, что явления сердечно-сосудистой недостаточности и легочной гипертензии, выступающие как в качестве преморбидного фона, так и в качестве осложнения коронавирусной инфекции, также должны рассматриваться как факторы, обуславливающие развитие ТЭЛА при COVID-19 [33]. Так, согласно данным ряда авторов, маркеры повреждения миокарда (тропонин Т и I) являются фактором развития неблагоприятных осложнений. Согласно наблюдениям других исследователей, накопление кардиоселективных ферментов требует более детальной диагностики и может наблюдаться при

неспецифическом поражении миокарда, патологии почек, способствующей нарушению их экскреции с мочой, а также являться качественным признаком острой правожелудочковой недостаточности при ТЭЛА [34]. Подобный тактический подход авторы декларируют и в отношении прогностической значимости натрийуретического пептида [22]. S. Shi и соавт. [35] в своем исследовании доказали, что наличие патологии сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, атеросклеротического поражения магистральных артерий, на момент заболевания COVID-19 значительно повышает риски развития ВТЭО.

Крайне важным моментом является трудность первичной диагностики ВТЭО, в частности ТЭЛА, протекающих на фоне COVID-19. Подобная ситуация определяется маскированием классических проявлений ТЭЛА симптоматикой дыхательной недостаточности, обусловленной вирусной пневмонией. В свою очередь максимальное сосредоточение клиницистов на респираторном статусе больных определяет отсутствие их внимания к признакам тромбозов глубоких вен (ТГВ) [36]. Так, результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией Университетской клиники Амстердама показали, что ВТЭО имели место в более чем 22% случаев заболевания. Причем в 7,1% случаев они являлись случайной находкой во время скринингового дообследования в рамках стандартов лечения высокоморбидных больных в условиях ОРИТ [37]. Однако авторы данного исследования сделали важную пометку о том, что скрининг ТГВ был проведен лишь у 28% исследуемых, а в отношении верификации ТЭЛА — лишь по строгим показаниям, что позволяет говорить о более высоких эпидемиологических характеристиках в перерасчете на общее число больных ($n = 199$) [38]. В одном из первых сообщений из Китая, в котором приводился опыт лечения больных с COVID-19 в условиях отсутствия рутинно применяемой тромбопрофилактики, количество верифицированных ТГВ составило 25% [39]. В свою очередь материал коллег из 3 крупнейших антикоронавирусных госпиталей Амстердама демонстрирует частоту ВТЭО в 37%, развивающихся на фоне гепаринопрофилактики [37]. При этом ТЭЛА встречалась в более чем 80% рассматриваемых случаев [37].

Следует отметить, что в ряде исследований, базировавшихся на опыте выполнения патоморфологических исследований, отмечено количественное расхождение диагнозов ТЭЛА и ТГВ [38]. Многими исследователями подчеркивается факт, что COVID-19-ассоциированные ВТЭО имеют патогномичную анатомическую локализацию. А именно, тромботический процесс у пациентов с COVID-19, как правило, имеет дистальную локализацию в зоне бифуркации мелких венозных притоков, что определяет повышение относительной частоты развития тромбоза суральных вен и периферических форм ТЭЛА в общей структуре ВТЭО [37, 38]. Кроме этого, в ряде работ высказывается идея о прева-

лировании в структуре ВТЭО ТЭЛА *in situ*. Подобная ситуация определяется тем, что у более 70% больных с ТЭЛА источник по формированию субстрата тромбоза не был обнаружен, и ТЭЛА носила диффузный периферический характер, напоминающий вид восходящего вторичного тромбоза при анализе материалов рентгенконтрастных методов исследования [39].

Таким образом, анализ современной литературы демонстрирует тесную взаимосвязь между COVID-19-ассоциированной пневмонией и многогранными механизмами нарушения процессов коагуляции. Несмотря на большое количество работ, освещающих отдельные аспекты диагностики и лечения COVID-19, патогенетические основы развивающегося инфекционного процесса до конца не изучены.

Крайне высокие эпидемиологические данные ВТЭО, представленные в обзоре, лишь «относительно» достоверны, поскольку использование инструментальных методов верификации в большинстве процентов исследований ассоциировалось только с проявлениями явных клинических признаков развивающегося тромбозомболического процесса. Поэтому крайне важным моментом в стратегии лечения больных с COVID-19 многие исследователи считают обязательное рутинное использование дуплексного сканирования артерий и вен нижних конечностей, трансторакальное ЭхоКГ, а также применение оценочных шкал риска развития ВТЭО среди больных, находящихся как на стационарном лечении, так и в ОРИТ. Выполнение МСКТ-ангиографии является важным скрининговым методом обследования в группе пациентов, находящихся в ОРИТ, также требует пересмотра и вопрос расширения показаний к МСКТ-ангиографии среди общестационарных больных. Более глубокое изучение ассоциированного с COVID-19 риска тромбозомболических осложнений позволит оптимизировать диагностические алгоритмы ведения заинтересованных больных, а также даст ответы на вопросы выбора стратегии профилактики и лечения ВТЭО. Целесообразность такого подхода определяется не столько высокими эпидемиологическими значениями ВТЭО, но и совершенно иными патогенетическими механизмами развития, что в конечном счете определяет затруднение ранней верификации истинного диагноза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. January 26 2020; Accessed: January 27, 2020.
2. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. Medscape Medical News. [Electronic resource]. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. January 30 2020; Accessed: January 31 2020.
3. The New York Times. Coronavirus Live Updates: WHO Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows. The New York Times. [Electronic resource]. URL: <https://www.nytimes.com>.

- com/2020/03/11/world/coronavirus-news.html#link-682e5b06. March 11 2020; Accessed: March 11 2020. <https://coronavirus-monitor.ru/?fb>.
4. Goyal P, Choi J.J., Pinheiro L.C., Schenck E.J., Chen R., Jabri A. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2372–4. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
 5. Nicholls J.M., Butany J., Poon L.L., Chan K.H., Beh S.L., Poutanen S. et al. Time course and cellular localization of SARS-CoV nucleoprotein and RNA in lungs from fatal cases of SARS. *PLoS Med.* 2006;3:e27. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030027.
 6. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M., Butany J. SARS coronavirus modulation of myocardial ACE-2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39:618–625.
 7. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.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
 8. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. DOI: 10.1111/jth.14830.
 9. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary Embolism in COVID19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
 10. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. DOI: 10.1111/JTH.14844.
 11. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1517–1519. DOI: 10.1111/JTH.14844.
 12. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC.* 2020;75(23):2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
 13. Menachery V.D., Yount B.L., Debbink K., Agnihothram S., Gralinski L.E., Plante J.A. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat. Med.* 2015;21(12):1508–1513. DOI: 10.1038/nm.3985.
 14. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathologic findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Med.* 2020;8:420–422.
 15. Zhang H., Zhou P., Wei Y. Histopathologic changes and SARS-Cov-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;172(9):629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
 16. Hamming I., Timens W., Bulthuis M., Lely A., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203:631–637.
 17. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb. Res.* 2019;181:77–83. [PMID: 31376606] DOI:10.1016/j.thromres.2019.07.013.
 18. 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.
 19. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
 20. 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.
 21. Witkowski M., Landmesser U., Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016;26:297–303.
 22. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(5):269–270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3.
 23. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;10.1111/jth.14975. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14975.
 24. Goshua G. et al. Endotheliopathy is Essential in COVID-19 Associated Coagulopathy. EHA Congress. Abstract LB2605.
 25. 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.
 26. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2019;2020:1–13.
 27. Fogarty H., Townsend L., Cheallagh C.N., Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P. et al. COVID-19 coagulopathy in caucasian patients. *Br. J. Haematol.* 2020;189(6):1044–1049. DOI: 10.1111/bjh.16749.
 28. Zhou F., Yu T., Du R. 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.
 29. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;92(7):791–796. [E-pub ahead of print]. DOI: 10.1002/jmv.25770.
 30. 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;18:844–847.
 31. Klok F.A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research.* 2020;191:148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
 32. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood. Adv.* 2018;2(22):3198–3225.
 33. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bon-di-Zoccai G. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
 34. Januzzi J.L. Jr. Troponin and BNP use in COVID-19. *Cardiology Magazine.* [Electronic resource]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed: April 7 2020.
 35. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao O., Huang H., Yang B., Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
 36. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., Prindle T., Fulton W.B., Wang S. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2018;314(1):17–31. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016.
 37. Chi G., Lee J.J., Jamil A., Gunnam V., Najafi H., Memar Montazerin S., Shojaei F., Marszalek J. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020;3(9):E2489. DOI: 10.3390/jcm9082489.
 38. Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T. et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open.* 2017;1(1):e56–e65. DOI:10.1055/s-0037-1603929.
 39. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z. et al. For the APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:534–44. DOI:10.1056/NEJMoa1601747.