doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51



Обзорная статья/Review article

COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике

К.В. Лобастов¹, ORCID: 0000-0002-5358-7218, e-mail: lobastov_kv@mail.ru

И.В. Счастливцев¹, ORCID: 0000-0002-1306-1502, e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

О.Я. Порембская², ORCID: 0000-0003-3537-7409, e-mail: porembskaya@yandex.ru

О.В. Дженина³, ORCID: 0000-0003-3811-5156, e-mail: helgelman@mail.ru

А.Б. Барганджия¹, ORCID: 0000-0003-3757-8861, e-mail: astandasofiya@gmail.com

С.Н. Цаплин¹, ORCID: 0000-0003-1567-1328, e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

Резиме

Коронавирусная инфекция COVID-19 является высококонтагиозным заболеванием, вызванным вирусом SARS-CoV-2. Специфические протромботические изменения системы гемостаза при COVID-19 ассоциируются с повышенной частотой возникновения венозных тромбоэмболических осложнений, Статья представляет собой обзор литературы по диагностике, лечению и профилактике коагулопатии и венозных тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с COVID-19. Изучено 11 исследований, оценивающих частоту регистрации венозных тромбоэмболических осложнений, и 11 клинических рекомендаций по коррекции коагулопатии, опубликованных до 22 мая 2020 г. Частота развития венозных тромбоэмболических осложнений оказалась неожиданно высокой: 8–13% в отделении общего профиля и 9–18% в отделении интенсивной терапии на фоне превентивных мероприятий. Профилактические дозы антикоагулянтов, низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин показаны всем госпитализированным пациентам. Продленная профилактика после выписки из стационара может быть рекомендована лицам с высоким риском венозных тромбо эмболических осложнений и низким риском кровотечения. Увеличение Д-димера может рассматриваться в качестве показания для инструментального поиска венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтная терапия в лечебных дозах может быть начата до подтверждения диагноза: в период стационарного лечения следует отдавать предпочтение низкомолекулярным гепаринам или нефракционированным гепаринам, после выписки из стационара рекомендуется перевод на прямые оральные антикоагулянты на срок не менее 3 мес. Рутинная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у амбулаторных пациентов не рекомендуется.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия, венозные тромбозы, легочная эмболия, антикоагулянты

Для цитирования: Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Амбулаторная хирургия*. 2020; (3-4):36-51. doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention

Kirill V. Lobastov¹, ORCID: 0000-0002-5358-7218, e-mail: lobastov_kv@mail.ru
Ilya V. Schastlivtsev¹, ORCID: 0000-0002-1306-1502, e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com
Olga Ya. Porembskaya², ORCID: 0000-0003-3537-7409, e-mail: porembskaya@yandex.ru
Olga V. Dzenina³, ORCID: 0000-0003-3811-5156, e-mail: helgelman@mail.ru
Astanda B. Bargandzhiya¹, ORCID: 0000-0003-3757-8861, e-mail: astandasofiya@gmail.com
Serqey N. Tsaplin¹, ORCID: 0000-0003-1567-1328, e-mail: tsaplin-serqey@rambler.ru

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, vл. Островитянова, д. 1

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

³ First Phlebological Center; 31, Dmitry Úlyanov St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

The coronavirus infection COVID-19 is a highly contagious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Specific prothrombotic changes of the hemostasis system in COVID-19 are associated with increased incidence of venous thromboembolic complications. The article is a literature review on the diagnosis, treatment and prevention of coagulopathy and venous thromboembolic complications associated with COVID-19. 11 studies evaluating the frequency of registration of venous thromboembolic complications and 11 clinical recommendations on correction of coagulopathy published before May 22, 2020 have been studied. The frequency of venous thromboembolic complications was unexpectedly high: 8-13% in the general ward and 9-18% in the intensive care unit against the background of preventive measures. Preventive doses of anticoagulants, low-molecular weight heparins or unfractionated heparin are indicated to all hospitalized patients. Prolonged prophylaxis after discharge from hospital can be recommended for those at high risk of venous thromboembolic complications and low risk of bleeding. An increase in D-dimer may be considered as an indication for instrumental detection of venous thromboembolic complications. If there is a suspicion of venous thromboembolic complications, anticoagulant therapy at therapeutic doses can be started before the diagnosis is confirmed: during inpatient treatment preference should be given to low-molecular heparin or unfractionated heparin, after discharge from hospital it is recommended to transfer to direct oral anticoagulants for a period of at least 3 months. Routine prevention of venous thromboembolic complications in ambulatory patients is not recommended.

Keywords: COVID-19, coagulopathy, venous thromboses, pulmonary embolism, anticoagulants

For citation: Lobastov K.V., Schastlivtsev I.V., Porembskaya O.YA., Dzhenina O.V., Bargandzhiya A.B., Tsaplin S.N. COVID-19associated coaqulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. Ambulatornaya khirurqiya = Ambulatory Surgery (Russia). 2020;(3-4):36-51. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусное заболевание - 2019 (COVID-19) представляет собой высококонтагиозную инфекцию, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. Этот вирус впервые был выявлен в Китае, в провинции Хубей, город Ухань, после чего стремительно распространился по всему миру [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 11 июня 2020 г., общее число инфицированных составляет более 7,1 млн человек с развитием летального исхода в более чем 400 тыс. случаев (расчетная смертность - 5,7%) [2]. Особенностью коронавирусной инфекции является высокая нагрузка на систему здравоохранения. Из общего числа заболевших около 20% пациентов нуждаются в госпитализации, 2-26% в интенсивной терапии, 1-30% - в искусственной вентиляции легких и 3% - в заместительной почечной терапии [1, 3-5]. Инфекция нередко осложняется дыхательными нарушениями, похожими на тяжелый острый респираторный синдромом (ТОРС), развитием интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), требующих неинвазивной и инвазивной вентиляции легких. Летальность пациентов на искусственной вентиляции легких достигает 88% [3]. Другой особенностью COVID-19 является выраженный протромботический статус, сопровождающийся большим количеством тромботических событий, в особенности венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), о чем было сообщено уже в первых публикациях из Китая [6, 7]. Позже это явление назвали «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [8]. В настоящее время идет активное обсуждение

основных патогенетических механизмов, характерных для этой нозологии, и лечебной тактики. Клинические рекомендации по этой проблеме вследствие отсутствия достаточной доказательной базы часто не согласуются между собой и противоречат друг другу.

Тем не менее мы собрали информацию и провели сравнительный анализ клинических рекомендаций от профессиональных сообществ и систем здравоохранения, а также соответствующей литературы, найденной в индексных системах PubMed и Medline. Поиск проводился последовательно в период между 23 марта и 22 мая 2020 г. с окончательным обновлением 23 мая 2020 г. Систематизированный материал был представлен и обсужден в рамках образовательного мероприятия «Школа тромбоза» (https://thrombosis. school) 23 мая 2020 г. Экспертами было принято коллегиальное решение о необходимости срочной публикации представленных данных ввиду их высокой научно-практической ценности.

● СВЕДЕНИЯ О НАЛИЧИИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ

Все большее количество научных данных свидетельствует о протромботических (прокоагуляционных) изменениях системы гемостаза, возникающих преимущественно у госпитализированных пациентов с тяжелыми формами заболевания. Основными лабораторными маркерами являются повышение уровня Д-димера, удлинение протромбинового времени (ПВ), снижение числа тромбоцитов и изменение концентрации фибриногена. Уровень Д-димера при поступлении в стационар, изученный в рамках 8 исследований, оказался

значительно выше у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с нетяжелым, у больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), по сравнению с лицами вне ОРИТ, а также у скончавшихся пациентов в сравнении с выжившими [4, 5, 9-14]. F. Zhou et al. обнаружили, что уровень Д-димера > 1,0 мг/л увеличивал риск смерти в 18,4 раза (95% доверительный интервал (ДИ), 2,6-129,6) [12]. Сведения о влиянии изучаемого показателя на вероятность летального исхода были известны и ранее для пациентов с подозрением на некоронавирусную инфекцию и сепсис [15].

Протромбиновое время было оценено в 9 исследованиях. При сравнении тяжелого и нетяжелого течения заболевания достоверных изменений показателя не наблюдалось [9, 10]. Госпитализация в ОРИТ ассоциировалась с удлинением ПВ, которое не всегда достигало уровня статистической значимости [4, 11]. При сравнении умерших пациентов и выживших три исследования показали значительное удлинение, одно исследование - незначительное удлинение, а последняя работа – укорочение ПВ [5, 12-14, 16].

Аналогичное несоответствие было обнаружено в 5 работах, сравнивающих уровень тромбоцитов у пациентов в ОРИТ и вне ОРИТ, выживших и скончавшихся [4, 11-13, 16]. Последующий метаанализ девяти исследований, объединивший данные о 1799 пациентах, обнаружил значимую корреляцию между количеством кровяных пластинок и исходом заболевания [17]. Тяжелое течение инфекции в сравнении с нетяжелым ассоциировалось со снижением тромбоцитов на 31 (95% ДИ, 29-35) x 10⁹/л, а летальный исход в сравнении с нелетальным - на 48 (95% ДИ, 39-57) x 109/л. В целом метаанализ продемонстрировал, что уменьшение числа тромбоцитов ниже индивидуального для каждого исследования порога ассоциируется с 5,1-кратным (95% ДИ, 1,8-14,6) увеличением вероятности тяжелого течения заболевания. Потребление тромбоцитов может быть объяснено такими причинами, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромботическая микроангиопатия (ТМА) и гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [14, 18, 19]. Однако оно не всегда носит явный характер вследствие реактивного увеличения продукции кровяных пластинок в рамках острого ответа на инфекционный процесс.

Концентрация фибриногена при поступлении в стационар измерялась в пяти исследованиях. Два из них не обнаружили различий у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением заболевания и выживших по сравнению с умершими [9, 14]. Другие работы,

напротив, продемонстрировали значительное увеличение количества фибриногена в случаях тяжелой инфекции (в сравнении с легкой), летального исхода (в сравнении с выживанием), развития ОРДС (в сравнении с коронавирусным заболеванием без ОРДС и некоронавирусной острой респираторной инфекцией), а также при сравнении коронавирусного ОРДС и аналогичного осложнения неспецифической этиологии [10, 20-22].

Описанные изменения системы гемостаза были выявлены не только в момент поступления в стационар. Так, N. Tang et al. наблюдали за 183 пациентами, из которых 21 (11,5%) скончался, измеряя показатели свертывания крови каждые 3-4 дня на протяжении 14 сут. [14]. При поступлении в стационар было обнаружено значительное увеличение Д-димера, продуктов деградации фибрина (ПДФ), а также удлинение ПВ у скончавшихся пациентов по сравнению с оставшимися в живых. В процессе динамического наблюдения v погибших больных наблюдалось дальнейшее увеличение Д-димера, ПДФ, удлинение ПВ и АЧТВ, снижение концентрации фибриногена и активности антитромбина III. В итоге у 15 из 21 (71,4%) умерших пациентов были обнаружены признаки ДВС-синдрома в соответствии с критериями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), в то время как среди выживших лиц аналогичным критериям соответствовал только 1 (0,6%) больной [23]. Авторы сделали выводы, что ДВС-синдром может лежать в основе COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Это предположение не нашло подтверждения в другой работе с участием 83 пациентов, у которых в течение 14 дней контролировали ПВ, АЧТВ, Д-димер, фибриноген и тромбоциты [20]. Авторы не наблюдали снижения фибриногена и тромбоцитов или дальнейшего удлинения ПВ как в случае благоприятного течения инфекции (отсутствие летального исхода и/или госпитализации в ОРИТ), так и неблагоприятного (летальный исход и/или госпитализация в ОРИТ). При этом ДВС-синдром по критериям ISTH не был выявлен ни в одном из случаев. Основное различие между двумя сообщениями заключается в том, что во втором случае все пациенты получали профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ). Таким образом, на сегодняшний день имеются объективные доказательства протромботической коагулопатии у пациентов с COVID-19.

ПАТОГЕНЕЗ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ

Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание



(ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия (ЛВК) или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких (MicroCLOTS), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия (ТМА) и эндотелиит [18, 24-27]. Развитие ДВС-синдрома было выявлено в двух исследованиях, но не подтвердилось двумя другими работами (табл. 1) [14, 20, 22, 28]. Вероятнее всего, ДВС-синдром лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности, которая быстрее возникает при отсутствии антикоагулянтной профилактики, а также может быть обусловлен возникновением септических осложнений. Легочная внутрисосудистая коагулопатия (MicroCLOTS) представляет собой феномен тромбоза микроциркуляторного русла, который был ранее описан для ТОРС и неспецифического ОРДС [29-32]. Последний известен как состояние, сопровождающееся локальной и системной тромботической коагулопатией [33, 34]. Недавние патоморфологические исследования выявили тромбоз ветвей легочной артерии мелкого и среднего калибра, а также микротромбы в альвеолярных капиллярах у большинства скончавшихся пациентов [35-39]. Тромбы в крупных ветвях легочной артерии наблюдались в 9-33% случаев [35, 37, 38]. В отличие от ОРДС, ассоциированного с гриппом, микроциркуляторные нарушения при новой коронавирусной инфекции характеризуются поражением эндотелия с разрушением клеточной мембраны, более частым обнаружением тромбоза альвеолярных капилляров и значительным усилением неоангиогенеза [32]. Основное различие между ТОРС и COVID-19 заключается в наличии микрососудистых тромбов вне легких, которые были найдены в капиллярах почек, печени и кожи [18, 35, 37]. Эта клиническая ситуация может быть интерпретирована как ТМА, системная эндотелиальная дисфункция, или эндотелиит. Хорошо известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки путем эндоцитоза после связывания с белком трансмембранного ангиотензин-превращающего фермента – 2 (АПФ-2), экспрессирующего на клетках легких, сердца, кровеносных сосудов, почек и желудочно-кишечного тракта [40]. Секционные исследования идентифицировали вирусную РНК и частицы патогена в клетках почек, головного мозга, подкожной вены и эндотелии [25, 32, 37, 38]. В трех случаях были обнаружены признаки лимфоцитарного эндотелиита в почках, кишечнике, легких, сердце и печени с апоптотическими изменениями эндотелиоцитов [25]. Повышенный уровень фактора Виллебранда у пациентов с тяжелой формой инфекции также свидетельствует в пользу тромботической микроангиопатии [41]. Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован либо эндотелиальным повреждением, либо активацией макрофагов, ведущей к цитокиновому шторму [24]. Эта ситуация может быть интерпретирована как особый вид вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а наблюдаемое повышение ферритина подтверждает эту гипотезу.

Частные механизмы протромботических изменений системы гемостаза могут включать прямое повреждение эндотелия вирусом, гипоксией, ДНК и гистонами эпителиального, эндотелиального и нейтрофильного происхождения (внеклеточные нейтрофильные сети -NETs), воспалительными цитокинами; нарушение регуляции активности макрофагов и лимфоцитов; снижение количества АПФ-2, сопровождающееся увеличение концентрации ангиотензина; активацию комплемента; раздражение мегакариоцитов легких; продукцию антифосфолипидных антител; развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении [18, 19, 24, 26, 27, 39, 42-45]. На сегодняшний день нет доказательств прямой активации системы гемостаза обсуждаемым вирусом [42]. Однако ко-локализация компонентов комплемента C4d, C5b-9 и гликопротеинов оболочки SARS-CoV-2 позволяет предположить прямую вирусную активацию комплемента по аналогии с ранее выявленной способностью SARS-CoV [18]. Известно, что воспалительная реакция увеличивает генерацию тромбина, который, в свою очередь, обладает провоспалительными свойствами. Подобное взаимодействие носит название «тромбовоспаление», или «иммунный тромбоз» [42]. В когорте из 16 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС была продемонстрирована достоверная корреляция между уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) и концентрацией фибриногена [46]. В то же время параллельное измерение уровня ИЛ-6 и Д-димера в динамике продемонстрировало упреждающую активацию системы гемостаза по сравнению с воспалительным ответом [12, 44]. Таким образом, вопрос первичности тромбоза и воспаления при COVID-19 остается открытым. Популяция мегакариоцитов легких может быть ответственна за выработку активированных тромбоцитов, играющих важную роль в развитии тромбовоспаления [47-49]. Было показано, что некоторые вирусы (грипп H1N1, лихорадка денге, ВИЧ-1, SARS-CoV) могут воздействовать на мегакариоциты через специфические рецепторы или путем прямого инфицирования, поэтому аналогичный механизм был предложен для SARS-CoV-2 [39]. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 88% пациентов с ОРДС, находящихся в ОРИТ, и у 91% инфицированных COVID-19 с признаками удлинения АЧТВ [22, 43]. Кроме



того, антифосфолипидные антитела были обнаружены у трех пациентов с множественными инфарктами головного мозга [45]. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения была диагностирована у 31% реанимационных пациентов, среди которых были лица, никогда не имевшие контакта с гепарином [19]. По-видимому, все описанные механизмы играют ту или иную роль в развитии COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

ЧАСТОТА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ COVID-19

Было идентифицировано 11 клинических исследований, оценивающих частоту развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза другой локализации (ишемический инсульт, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острая ишемия нижних конечностей, мезентериальная ишемия, тромбоз катетеров и экстракорпоральных контуров) и ДВС-синдрома у 1735 пациентов, получавших фармакопрофилактику в 80% случаев [7, 14, 20, 22, 28, 50-55]. В табл. 1 представлены обобщенные эпидемиологические данные о распространенности тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. В общей выборке распространенность ТГВ варьировала от 2,9 до 46,1% (в среднем 13%), а ТЭЛА - от 2,8 до 30% (в среднем 8%). В ОРИТ венозный тромбоз был обнаружен у 1,6-27% (в среднем 9%), а ТЭЛА у 4,2-50% (в среднем 18%) пациентов. В большинстве случаев поводом к инструментальной верификации ТГВ с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) или ТЭЛА с помощью контрастной компьютерной томографии (КТ-ангиопульмонография, КТ-АГ) являлось клиническое подозрение на наличие ВТЭО и/ или значительное повышение Д-димера. В рамках двух исследований был проведен тотальный УЗАС-скрининг с целью определения распространенности ТГВ. При отсутствии фармакологической профилактики венозный тромбоз был обнаружен у 20 из 81 (25%) пациентов ОРИТ [7]. В общем терапевтическом стационаре ТГВ был найден у 66 из 143 (46,1%) пациентов, из которых только 37% получали профилактические дозы НМГ [55]. Среди всех выявленных тромбозов 23 (35%) носили проксимальный характер, а 43 (65%) локализовались в дистальном венозном русле, включая мышечные вены голени. Тромбоз глубоких вен ассоциировался с неблагоприятным прогнозом заболевания, повышенным риском госпитализации в ОРИТ и увеличенной вероятностью летального исхода независимо от локализации тромботической окклюзии. В другом исследовании симптоматические и бессимптомные

(выборочный УЗАС-скрининг в 52 случаях) эпизоды ВТЭО были оценены у 198 пациентов, из которых 74 находились в ОРИТ [52]. Кумулятивная частота любых венозных тромбоэмболических осложнений составила 15% через 7 дней и 34% через 14 дней после госпитализации, а симптоматических форм – 11 и 23% соответственно. При этом в ОРИТ она была достоверно выше в сравнении с общим терапевтическим стационаром: 25% против 6,5% и 48% против 10% на 7-й и 14-й день соответственно. Факт регистрации ВТЭО увеличивал риск летального исхода в три раза.

Распространенность ТЭЛА была изучена у 160 пациентов, которым выполняли КТ-АГ или другое контрастное исследование в случае подозрения на ТЭЛА или другую сосудистую патологию [53]. Среди 106 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией признаки ТЭЛА были выявлены в 32 (30%) случаях. У больных без COVID-19 легочная эмболия обнаружилась только в 6 из 46 (11%) случаев. Таким образом, вероятность обнаружения ТЭЛА у пациентов COVID-19 оказалась выше в 2,7 раза. Когда КТ-АГ была выполнена при клиническом подозрении на ТЭЛА у 107 пациентов ОРИТ, диагноз был подтвержден в 22 из 34 случаев, а общая распространенность легочной эмболии составила 21%, что существенным образом превышало аналогичный показатель всех пациентов ОРИТ (6,1%) и с гриппом (7,5%) [54].

Таким образом, распространенность симптоматических и бессимптомных ВТЭО оказалась неожиданно высокой как в общем терапевтическом стационаре, так и в ОРИТ. Несмотря на проводимую фармакопрофилактику, полученные цифры превышают аналогичные показатели, характерные для пациентов при отсутствии профилактики [56-58]. Также обращает на себя внимание диспропорция между ТГВ и ТЭЛА, которая свидетельствует в пользу первичного тромбоза легочной артерии при COVID-19.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ

Были изучены клинические рекомендации, опубликованные до 22 мая 2020 г.: International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH); Thrombosis UK (ThrUK); Italian Society on Thrombosis and Hemostasis (SISET); Swiss Society of Hematology (SGH); объединенные рекомендации нескольких сообществ (ISTH, North American Thrombosis Forum (NATF), the European Society of Vascular Medicine (ESVM)); International Union of Angiology (IUA); Working Group on the Pulmonary



тавлица 1. Частота регистрации тромботических ослож гавсе 1. Frequency of recording thrombotic complication:	нений у пациентов с COVID-19	s in patients with COVID-19
Z Z	лица 1. Частота регистрации тромботических осложн	3LE 1. Frequency of recording thrombotic complications

				2			9				
Автор	_	Профилактика	Диагностика	פרפ	стационар	рсе стационарные оольные	פֿוּ		Больные в ОРИТ	в ОРИТ	
				TTB	ТЭЛА	Другое	ДВС	TLB	ТЭЛА	Другое	ДВС
Xu Z. et al. [50]	138	НМГили ИПК	УЗАС по клинике	4/138 (2,9%)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	3/15 (20%)	н/д	н/д	н/д
Cui S. et al. [7]	81	нет	УЗАС скрининг	н/д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	20/81 (25%)	н/д	Н/Д	н/д
Zhang L. et al. [55]	143	НМГ (проф.) в 37% случаев	УЗАС скрининг	66/143 (46,1%)	н/д	н/д	н/д	Н/Д	н/д	н/д	н/д
Lodigiani C. et al. [29]	362	НМГ (проф./ пром.)	УЗАС и КТ-АГ по клинике и Д-димеру	16/362 (4,4%)	10/362 (2,8%)	13/362 (3,6%)	8/362 (2,1%)	2/48 (4,2%)	2/48 (4,2%)	4/48 (8,4%)	1/48 (2,1%)
Klok F.A. et al. [51]	184	НМГ (проф./ пром.)	УЗАС и КТ-АГ	н/д	н/д	н/д	н/д	3/184 (1,6%)	25/184 (13,6%)	3/184 (1,6%)	Н/Д
Middeldorp S. et al. [52]	198	НМГ (проф./ леч.)	УЗАС по клинике и выборочно, КТ-АГ по клинике	22/198 (11%)	11/198 (5,6%)	н/д	н/д	20/74 (27%)	9/74 (12%)	н/д	Н/Д
Leonard-Lorant I. et al. [54]	106	HML	КТ-АГ по клинике	н/д	32/106 (30%)	н/д	н/д	н/д	24/48 (50%)	н/д	н/д
Poissy J. et al. [54]	107	НМГ или НФГ (проф.)	КТ-АГ по клинике	н/д	н/д	н/д	н/д	5/107 (4,7%)	22/107 (21%)	н/д	н/д
Helms J. et al. [22]	150	НМГ (проф./ леч.)	КТ-АГ по клинике и Д-димеру	н/д	н/д	н/д	н/д	3/150 (2,0%)	25/150 (16,7%)	4/150 (2,6%)	0/150 (0%)
Tang N. et al. [14]	183	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	16/183 (8,7%)	н/д	н/д	н/д	н/д
Fogarty H. et al. [20]	83	НМГ (проф.)	н/д	н/д	Н/Д	Н/Д	0/83	н/д	н/д	н/д	0/33
Bcero	1735	Получили профилактику 1 381 (80%)		108/841 (12,8%)	53/666	13/362 (3,6%)	24/628 (3,8%)	56/659 (8,5%)	107/611 (17,5%)	11/382 (2,9%)	1/231 (0,4%)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа и процентов.

Другие тромботические события включают в себя ишемический инсульт, острый коронарный синдаркт миокарда, острую ишемию нижних конечностей, мезентериальную ишемию, тромбоз катетеров и экстракорпоральных контуров.
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ИПК — интермиттирующая пневматическая компрессия; КТ-АГ — компьютерная ангиопульмонография; Н/Д — данные отсутствуют; НМГ — низкомолекулярный гепарин: проф. — профилактическая доза (эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки), пром. — промежуточная доза (эноксапарин троф. — профилактическая доза (эноксапарин до мг 1 раз в сутки), пром. — профилактическая доза (эноксапарин до мг 1 раз в сутки), пром. — прометоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбозыболия легочной (эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки); нФГ — нефракционированный гепарин; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбозыболия легочной

артерии; УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование.



Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology (ESC); American Venous Forum (AVF); National Institute for Public Health of the Netherlands (RIVM); British Thoracic Society (BTS); Anticoagulation Forum (AF); National Institutes of Health (NIH): American Society of Hematology (ASH) [8, 40, 59-67]. Были проанализированы следующие разделы, касающиеся стационарных и амбулаторных больных. Для стационарных пациентов: оценка риска ВТЭО, антикоагулянтная профилактика, терапия лечебными дозами антикоагулянтов при отсутствии ВТЭО, механическая профилактика, продленная антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара, диагностика и эмпирическое лечение ВТЭО, использование оральных антикоагулянтов; для амбулаторных больных: оценка риска ВТЭО и антикоагулянтная профилактика. Резюме изученных рекомендаций представлено в табл. 2 (обновленную версию можно найти на сайте https://thrombosis.school/covid-19.html).

Оценка риска ВТЭО у стационарных пациентов поддерживается шестью, не упоминается четырьмя и не поддерживается только одним документом. Для этой цели предлагается использовать шкалы Padua, Caprini и IMPROVE VTE [68-70]. Шкалы Caprini и IMPROVE VTE до сих пор не прошли валидацию у пациентов с COVID-19. Шкала Padua была изучена в двух работах J. Xui et al., где оценили риск развития тромботических и геморрагических осложнений у 138 пациентов [6]. Высокий риск BT30 (Padua ≥ 4) был обнаружен в 17% случаев, а высокий риск кровотечения (IMPROVE > 7) — в 7% наблюдений. Симптоматические ВТЭО зарегистрированы у 4 из 138 (2,9%) пациентов, каждый из которых относился к группе высокого риска (4 из 23; 17% для группы высокого риска), а небольшое кровотечение выявлено у 6 больных (4,3%), каждый из которых имел повышенный риск геморрагических осложнений (6 из 9; 67% в группе высокого риска кровотечения). T. Wang et al. оценили балл по шкале Padua у 1026 госпитализированных пациентов, среди которых 407 (40%) принадлежали к группе высокого риска ВТЭО [71]. В сравнении с группой низкого риска последние чаще имели повышенную опасность кровотечения (1% против 11%), чаще поступали в ОРИТ (1% против 14%) и чаще требовали ИВЛ (1% против 14%). Между тем достоверных различий по летальному исходу не наблюдалось (0% против 3%), а частота развития ВТЭО не анализировалась.

Антикоагулянтная профилактика у стационарных пациентов поддерживается всеми рекомендациями, из которых шесть рассматривают фармакопрофилактику в соответствии с индивидуально оцененным риском

ВТЭО, а пять предлагают рутинное применение стандартных профилактических доз антикоагулянтов. Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) первым предложило использование профилактических доз НМГ у всех госпитализированных пациентов на основании высокой распространенности и неблагоприятного прогноза коагулопатии. В основу этой рекомендации легли также результаты работы N. Tang et al., которые обнаружили преимущества профилактических доз НМГ у пациентов со значительно повышенным Д-димером (>6 раз выше верхней границы нормы [ВГН]) или с сепсис-индуцированной коагулопатией [72]. Авторы проанализировали 28-дневную летальность у 449 пациентов с COVID-19, из которых 99 получали гепарины в течение 7 и более дней (эноксапарин 40-60 мг в день или НФГ 10000-15000 ЕД в день). Среди общей выборки достоверных различий обнаружено не было (30,3% против 29,7%). Вместе с тем значительное снижение смертности наблюдалось у пациентов с признаками сепсис-индуцированной коагулопатии (40% против 64,2%) и повышенным Д-димером (32,8% против 52,4%). В заключение ISTH предложило проводить мониторинг уровня Д-димера, ПВ, количества тромбоцитов и концентрации фибриногена как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов с последующей госпитализацией лиц со значительными отклонениями показателей даже при отсутствии клинических признаков тяжелой

Повышенные (промежуточные) дозы гепаринов упоминаются пятью, не упоминаются двумя и не поддерживаются четырьмя документами. Этот подход рекомендуется для лиц с индивидуально высоким риском ВТЭО (например, баллы по шкале Caprini более 8, наличие нескольких индивидуальных факторов риска), ожирением (например, индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/ M^2), увеличенным Д-димером, а также для реанимационных пациентов. Он основывается на косвенных данных о повышенной эффективности и приемлемой безопасности увеличенных доз НМГ, используемых по другим показаниям (бариатрическая хирургия, сочетанная травма, критические состояния) [58, 73-77]. Между тем польза и риск предложенного подхода у пациентов с COVID-19 до сих пор не оценены. Два из четырех сообществ выступают против рутинного применения интенсифицированной фармакопрофилактики и предлагают оставить эту тактику для клинических исследований.

Терапия лечебными дозами антикоагулянтов при отсутствии ВТЭО у стационарных больных поддерживается четырьмя, не упоминается одним



и не подтверждается шестью документами. Общим показанием для инициации антикоагулянтной терапии является высокий уровень (например, > 2,0 мг/л или > 3 раз ВГН) или быстрое нарастание (>2,0-4,0 мг/л) Д-димера и/или клиническое подозрение на ВТЭО. В основе такого подхода лежит высокая распространенность ДВС-синдрома с тромботическим фенотипом, гиперфибриногенемии с гепаринорезистентностью, а также тромбоза микроциркуляторного русла легких среди пациентов с COVID-19 [78, 79]. Предыдущие исследования у пациентов с ОРДС, включая ассоциированный с гриппом H1N1, показали увеличение 7- и 28-дневной выживаемости и 33-кратное снижение риска ВТЭО при использовании эмпирической антикоагулянтной терапии гепарином [80, 81]. В случае 16 пациентов с тяжелым течением COVID-19 было продемонстрировано улучшение реологических свойств крови путем индивидуальной корректировки дозы НМГ, переливания концентрата антитромбина и добавления к терапии антиагрегантов [82]. Несмотря на отсутствие тромботических осложнений, 7 из 16 пациентов в итоге скончались. В другом когортном исследовании оценивалась общая выживаемость 2773 пациентов, из которых 395 получали системную терапию оральными, подкожными или внутривенными антикоагулянтами без уточнения групп препаратов [83]. Общая смертность не различалась во всей выборке (22,5% против 22,8%), но оказалась достоверно ниже среди пациентов на ИВЛ, получавших лечебные дозы антикоагулянтов (29,1% против 62,7%). Наряду с этим, полученные различия могут быть обусловлены систематической ошибкой «времени бессмертия» (immortal time bias). Среднее время до начала антикоагулянтной терапии составляло 2 дня с интерквартильным размахом от 0 до 5 дней. При этом максимальное расхождение кривых выживаемости наблюдалось в течение 5 дней, после чего они становились параллельными. С учетом того, что любой пациент из группы, в которой назначали лечебные дозы антикоагулянтов, должен остаться в живых до момента инициации терапии, а больные из контрольной группы в этот период погибали, выявленные расхождения кривых в первые 5 суток могут быть следствием систематической ошибки. Аргументы против лечебных доз антикоагулянтов при COVID-19 включают доминирующую роль тромбоза легочной артерии, который может развиваться по механизму тромботической микроангиопатии, требующей отличных терапевтических подходов, а также отсутствие убедительных данных о влиянии лечебных доз на общую смертность при сепсисе и ассоциированном ДВС-синдроме [84, 85]. В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности промежуточных и лечебных доз гепаринов в сравнении со стандартными профилактическими при COVID-19 (NCT04372589, NCT04367831, NCT04345848 и NCT04366960).

Механическая профилактика BT30 v стационарных больных поддерживается пятью и не упоминается в шести документах. Ведущим показанием к ее применению является ограничение к использованию антикоагулянтов: активное кровотечение или критически низкий уровень тромбоцитов ($<25-30 \times 10^9/\pi$). Два из пяти документов одобряют использование механической профилактики в дополнение к НМГ у пациентов в ОРИТ и иммобилизованных лиц. При этом они выступают против рутинного использования комбинированного фармакомеханического подхода. Эта позиция выглядит иррациональной в связи с наличием доказательств эффективности противоэмболического трикотажа, интермиттирующей пневматической компрессии и комбинированного подхода у госпитализированных пациентов хирургического и терапевтического профиля [86-88]. Недавнее исследование показало, что у лиц с наличием 11 и более баллов Caprini интермиттирующая пневматическая компрессия в дополнение к НМГ и противоэмболическому трикотажу обеспечивает снижение риска послеоперационных ВТЭО на 90% [89]. В ситуации чрезвычайно высокой распространенности тромботических осложнений среди пациентов с COVID-19 игнорирование этих доказательств кажется неоправданным.

Продленная антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара поддерживается пятью, не упоминается четырьмя и не поддерживается двумя документами. Четыре из пяти рекомендаций рассматривают индивидуальную оценку риска ВТЭО и геморрагических осложнений перед выпиской, а один документ предлагает рутинное назначение профилактических доз антикоагулянтов на 7-14 дней. Низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин по 40 мг один раз в день) или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК, в частности, ривароксабан по 10 мг один раз в день) рекомендуются в течение 28-45 дней после выписки. Продленная профилактика, как правило, рассматривается для пациентов, соответствующих критериям отбора релевантных клинических исследований, при условии низкого риска кровотечения [90, 91]. В частности, это могут быть баллы по шкале IMPROVE VTE ≥ 4 или 2-3 с одновременным увеличением Д-димера > 2 раз ВГН; возраст > 75 лет, или возраст > 60 лет с Д-димером > 2 раз ВГН, или возраст от 40 до 60 лет с Д-димером > 2 раз ВГН и предшествующим ВТЭО или раком. Только



рекомендации Американского венозного форума (AVF) предлагают использовать лечебные дозы антикоагулянтов после выписки из стационара у пациентов с Д-димером > 3 раз ВГН, если ВТЭО не было исключено в период госпитализации. При этом подразумевается выполнение УЗАС через 2-3 нед. после окончания стационарного лечения, когда пациент перестает быть заразным. Если по результатам обследования ВТЭО не подтверждается, дозировку антикоагулянта предлагается снизить до профилактической и продолжать использование до 6 нед., а если подтверждается - то продолжить прием лечебных доз до 3 мес. Еще два документа, несмотря на рекомендацию против рутинного использования продленной фармакопрофилактики, рассматривают данный подход у специально отобранных пациентов.

Диагностика и эмпирическое лечение ВТЭО у стационарных больных упомянуты только в шести документах, из которых два поддерживают лабораторный мониторинг уровня Д-димера и либеральный подход к верификации ВТЭО при отсутствии клинических проявлений. Три руководства не рекомендуют использовать Д-димер в качестве критерия предполагаемого ВТЭО и акцентируют внимание на важности клинических признаков. Еще одно руководство демонстрирует отсутствие четкой позиции. Возможности стандартного подхода к диагностике ВТЭО с использованием шкал клинической вероятности (Wells, Geneva) ограниченны у пациентов с COVID-19 из-за повышенного уровня Д-димера, поэтому инструментальные методы (УЗАС и КТ-АГ) имеют решающее значение [92]. Клиническое подозрение на легочную эмболию может возникать при развитии гипоксии или потребности в кислороде, несоразмерных со степенью вовлеченности легочной ткани в патологический процесс, кровохаркании, острой необъяснимой дисфункции правого желудочка, необъяснимой тахикардии или гипотензии, внезапном ухудшении состояния при физической активности или транспортировке, а также при признаках ТГВ [40, 61, 62]. При отсутствии возможности выполнения КТ-АГ (критический больной, ИВЛ) эхокардиография с оценкой функции правого желудочка может служить основной для диагностики ТЭЛА и назначения эмпирической антикоагулянтной терапии [61]. Использование УЗАС для исключения легочной эмболии ограничено низкой чувствительностью. Оно может быть полезно у пациентов с высокой степенью подозрения на ТЭЛА параллельно с повышенным риском кровотечения, когда нет возможности выполнить КТ-АГ. В таком случае выявление тромбоза при УЗАС становится

основанием для назначения терапевтических доз антикоагулянтов [92].

Прогностическая ценность Д-димера в отношении верификации ВТЭО оценивалась в трех исследованиях. L. Zhang et al. обнаружили что Д-димер > 1,0 мг/л обладает чувствительностью 88,5% и специфичностью 52,9% в отношении ТГВ, выявленного при тотальном УЗАС-скрининге [55]. В то же время комбинация Д-димера > 1,0 мг/л с 4 и более баллами по шкале Padua и 3-5 баллами по шкале CURB-65 (специфическая шкала для оценки тяжести пневмонии) продемонстрировала аналогичную чувствительность, но повышенную до 61,4% специфичность. В другом исследовании S. Cui et al. выяснили, что уровень Д-димера > 1,5 мг/л с чувствительностью 85% и специфичностью 89% предсказывает наличие ТГВ [7]. Что касается легочной эмболии, I. Leonard-Lorant et al. определили, что повышение Д-димера > 2,3 мг/л с чувствительностью 100% и специфичностью в 67% предсказывает обнаружение тромбов при КТ-АГ [53]. Основным ограничением этих исследований является небольшой размер выборок и преобладание азиатской популяции, значение Д-димера у которой не может быть легко экстраполировано [65]. Тем не менее при выполнении КТ-АГ на основании клинического подозрения ТЭЛА была выявлена в 22 из 34 (65%) случаев, а использование клинико-лабораторного подхода позволило верифицировать ВТЭО у 46% пациентов общего терапевтического стационара и у 22% пациентов ОРИТ [28, 54].

Эмпирическое назначение лечебных доз антикоагулянтов пациентам с предполагаемым ВТЭО поддерживается четырьмя рекомендациями и не упоминается в семи. Основным показанием считается невозможность верификации тромбоза с помощью соответствующих инструментальных методов. Три из четырех документов предлагают отложить обследование до появления возможности, в то время как последний допускает продление антикоагулянтной терапии на срок до 3 мес. без подтверждения диагноза. Данная тактика основывается на крайне высокой распространенности ВТЭО среди пациентов с COVID-19, ограниченности медицинских ресурсов и инфекционной безопасности медицинского персонала. Так, A.T. Obi et al. предложили прагматический подход к эмпирической антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 [92]. Авторы рекомендуют проводить инструментальную верификацию только у пациентов с высокой вероятностью наличия ВТЭО и повышенным риском кровотечения, если результаты исследования могут повлиять на тактику лечения. В противном случае при высокой клинической вероятности ВТЭО и низком риске кровотечения

	\sim
- 3	

	Амбулаторные пациенты	ирофичекцике фармакс-	н/д	н/д	Рекомендуется для пациентов с дополнительными факторами рограниченная подвижность, ими рх 30, анамнез ВТЭО, активный рак)	н/д	Допустима при индивидуально высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечения	н/д
	AM	Опенка риска	н/д	Н/Д	Да	Д/Н	Да	Д/Н
оагулопатии Ilopathy	Госпитализированные пациенты	-впэт вн УАО внэмв£ панид	Н/Д	Bce OAK	Все ОАК в случае взаимоде йствия	нет данных для ПОАК	АВК на ПОАК, ПОАК на гепарины при взаимодействии и тяжелом течении (ОРИТ, ДВС)	Bce OAK
ованной к lated coagu		ТУА вехээниципм€ вн иинэдгодоп ицп ОЄТВ	Н/Д	н/д	д/н	Н/ Н	Н/Д	н/д
-19-ассоциир VID-19-assoc		ОЄТЯ вяитэонтвиД	н/д	н/д	н/д	Д/Н	Рутиный скри- нинг (вт.ч. по Д-димеру) не рекомендуется	узАС только при наличии клинических подозрений
лактике COVID- prevention of CO		Продленная профи-	н/д	∀/н	7-14 дней после выпи-	д/н	НМГ или ПОАК до 45 дней при повышен- ном риске ВТЭО и низком риске кровот- ечения	HMF/TDAK Caprini > 8 или ИМТ > 35 – профилактиче- ские дозы до 6 нед., Д-димер > 3 раз ВГН – лечебные дозы до
тавлица 2. Резюме текущих рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике COVID-19-ассоциированной коагулопатии тав <u>ке 2</u> . Summary of current recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of COVID-19-associated coagulopathy		-Механическая про- филактика	Н/Д	Противопоказания к гепаринам или в комбинации у иммобилизованных пациентов	Н/Д	н/д	Противопоказания к гепаринам	Противопоказания к гепаринам
		Критический уровень тромбоцитов	<25 TbIC.	<30 тыс.	Д/н	н/д	н/д	<30 Tbl C.
		-бпэт ідсод эідндэгэГЛ вонид	Н/Д	Не рекомендуется	Не поддерживается вне РКИ	Тяжелое течение (ОРИТ) со значи- тельным увеличени- ем Д-димера	Не рекомендуется	Д-димер > 3 раз ВГН
		Повышенные дозы гепаринов	Н/Д	Не рекомен- дуется	При наличии множественных факторов риска ВТЭО	ИМТ > 30; тяжелое течение (ОРИТ) со значитель- ным уве- личением Д-димера	Не рекомен- Дуется	Саргіпі > 8 или ИМТ > 35, но Д-димер < 3 раз ВГН
		Профилактические дозы гепаринов	Все стацио- нарные боль- ные	При высоком риске ВТЭО (иммобилиза- ция, тяжелое течение)	Все стацио- нарные боль- ные	Все стацио- нарные боль- ные	Повышенный риск ВТЭО	Caprini < 8 или ИМТ < 35, но Д-димер < 3 раз ВГН
езюме т mary of		Оґбнкэ рискэ	Н/Д	ДА	Д/н	ДА	ДА Caprini, Padua, IMPROVE	ДА Caprini
тавлица 2. Рє тавсе 2. Sum		Документ; дата	ISTH; 20.03.2020 [8]	Thrombosis UK; 25.03.2020 [64]	SISET; 05.04.2020 [65]	SGH; 11.04.2020 [63]	ISTH, NATF, ESVM, IUA, ESC; 15.04.2020 [61]	AVF, 17.04.2020 [67]



та<u>ьлица 2 (окончанив)</u>. Резюме текущих рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике COVID-19-ассоциированной коагулопатии TABLE 2 (END). Summary of current recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of COVID-19-associated coagulopathy

O TO	пациенты	фармако- профилактика	Н/Д	н/д	Д/н	Не рекомен- дуется	Н/Д
2	- N	Опенка риска	Д/Н	н/д	Д/Н	HET	Д/Н
		-замена ОАК на гепа- панир	Н/Д	АВК (ПОАК при взаимодействии)	АВК на ПОАК, если возможно, ПОАК на гепарины при госпи- тализации	АВК на ПОАК, если возможно, гепари- ны предпочтитель- нее при тяжелом течении и госпита- лизации	АВК на ПОАК, если возможно, ПОАК на гепарины в случае взаимодействия или тяжелого течения (ОРИТ)
		ТУА ввязэниципмЄ вн иинэдгодоп ицп ОЄТЯ	Допустимо при невоз- можности ве- рификации	Допустимо при невоз- можности ве- рификации	Допустимо, стандартная терапия 3 мес. без под- теерждения диагноза	Допустимо при невоз- можности ве- рификации	∀/н
LAMBORITO BORRESONALES		ОЄТЯ вжитэонтвиД	Либеральная при значитель- ном (>2 мг/л) и/ или резком (>2—4 мг/л) увеличении Д-димера	Либеральная	Использование Д-димера с ди- агностической целью не реко- мендуется	Нет однознач- ного мнения. Должно осно- вываться на клинических признаках	н/д
	н 1 циенты	Продленная профи-	Д/Н	При высоком риске ВТЭО и низком риске кровотечения. НМГ или ПОАК на 4 нед.	Рутинно не рекомен- дуется. Может быть рассмотрено у паци- ентов свысоким ри- ском ВТЭО и низким риском кровотечения	Рутинно не рекомен- дуется. Может быть рассмотрено у паци- ентов с высоким ри- ском ВТЭО и низким риском кровотечения	ПОАК или АСК на 35— 42 при повышенном риске ВТЭО
	Госпитализированные пациенты	-Механическая про- филактика	Н/Д	Н/Д	Противопоказания к гепаринам или в комбинации в ОРИТ	∀/н	Противопоказания к гепаринам, рутинная комби- нация не рекомен- дуется
	Loc	Критический уровень тромбоцитов	Н/Д	<30 тыс.	Д/Н	Н/Д	Н/Д
		-snэл ідсод эідндэгэб ринов	Д-димер при по- ступлении > 2 мг/л и/или повышение > 2-4 мг/л при недоступности инструментальной диагностики	Верифицированное или подозреваемое ВТЭО	Не рекомендуется	Не поддерживается вне РКИ	Не поддерживается вне РКИ
		ідеод эідннэшідвоП вонидепэт	н/д	При высо- ком риске ВТЭО	Критически тяжелые (ОРИТ)	Не поддер- живается вне РКИ	Не поддер- живается вне РКИ
		Профилактические Профилактические	все стацио- нарные боль- ные	При стандарт- ном риске ВТЭО	Все стацио- нарные вне зависимости от риска	В соответ- ствии с ри- ском ВТЭО	все стацио- нарные боль- ные
		Оденка риска	ДА Padua	ДА	된	н/д	Н/Д
		Документ; дата	RIVM; 23.04.2020 [40]	BTS; 04.05.2020 [62]	Anticoagulation forum; 07.05.2020 [60]	NIH; 12.05.2020 [66]	ASH; 18.05.2020 [59]

ISTH — International Society of Thrombosis and Hemostasis; ThrUK — Thrombosis UK; SISET — Italian Society on Thrombosis and Hemostasis; SGH — Swiss Society of Thrombosis and Hemostasis; ThrUK — Thrombosis Forum; ESVM — Lunden Society of Thrombosis and Hemostasis; ThrUK — International Union of Angiology, ESC — Working Group on the Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of American Ventral Management Forum; RIV — National Institutes of Health, ASH — American Society of Hematology.

ABK — ammanumed Ramanuma K, ACK — ammanuma Santhan Popular ABK— ammanuma K, ACK— ammanuma Santhan Popular ABK— ammanuma Santhan Popular ABK— Ammanuma Santhan Sant Примечание. Обновленную версию можно найти на сайте https://thrombosis.school/covid-19.html.



антикоагулянтная терапия может быть инициирована без подтверждения и продолжена в течение 1-2 мес. после выписки из стационара с последующим инструментальным обследованием в амбулаторном порядке и коррекцией терапии.

Стандартная продолжительность антикоагулянтной терапии ВТЭО, спровоцированного острым терапевтическим заболеванием с госпитализацией в стационар на 3 и более суток, составляет 3 мес. [93]. Большинство рекомендаций отдает предпочтение лечебным дозам НМГ и НФГ на время стационарного лечения с последующим переходом на ПОАК после выписки. В связи с высокой распространенностью легочной эмболии и тромбоза легочной артерии при COVID-19 представляется целесообразным оценить пациентов на предмет наличия хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) через 3-6 мес. антикоагулянтной терапии [93].

Использование оральных антикоагулянтов у стационарных больных обсуждается в девяти из одиннадцати рекомендаций. Три документа предполагают замену любого орального антикоагулянта (ОАК), ПОАК или антагониста витамина К (АВК), на гепарины в случае госпитализации по поводу COVID-19. Остальные три рассматривают перевод с оральных на парентеральные формы только критически больных пациентов и/или госпитализированных в ОРИТ. Это связано с отсутствием у гепаринов потенциальных межлекарственных взаимодействий со специфической терапией, высокой степенью управляемости антикоагулянтным эффектом, атакже возможным наличием противовоспалительной активности [94]. Четыре документа поддерживают перевод с АВК на ПОАК любого подходящего пациента в связи с отсутствием необходимости в лабораторном контроле и индивидуальном подборе дозы. При этом необходимо принять во внимание противопоказания к использованию ПОАК (механический сердечный клапан, клапанная форма фибрилляции предсердия, тяжелая почечная недостаточность, грудное вскармливание, антифосфолипидный синдром), а также потенциальные межлекарственные взаимодействия, актуальность которых можно уточнить на сайте Ливерпульской группы лекарственного взаимодействия (https://www.covid19-druginteractions.org). Например, ривароксабан и апиксабан имеют значительное взаимодействие с атазанавиром и лопинавиром/ритонавиром, незначительное взаимодействие с азитромицином, хлорохином, гидроксихлорохином при отсутствии взаимодействия с ремдесивиром. Напротив, дабигатран обладает значительным взаимодействием

с атазанавиром, лопинавиром/ритонавиром, хлорохином, гидроксихлорохином, незначительным взаимодействием с азитромицином и не взаимодействует с ремдесивиром.

Оценка риска ВТЭО у амбулаторных больных обсуждается только в трех документах, из которых два (SISET и объединенные рекомендации нескольких сообществ) поддерживают и один (NIH) выступает против стратификации. Документы не упоминают какие-либо универсальные модели для оценки риска, но предлагают учитывать частные предрасполагающие к тромбозу состояния (сниженная подвижность, $MMT > 30 \ \kappa r/m^2$, предыдущий эпизод BTЭO, активный рак) для решения вопроса о целесообразности фармакопрофилактики.

Антикоагулянтная профилактика у амбулаторных больных поддерживается двумя (SISET и объединенные рекомендации нескольких сообществ), не упоминается восьмью и не поддерживается одним (NIH) документом. Подобный подход может быть рассмотрен у лиц с повышенным риском ВТЭО и низким риском кровотечения. Между тем каких-либо убедительных данных по эффективности и безопасности применения профилактических доз антикоагулянтов у амбулаторных пациентов с инфекционными заболеваниями на сегодняшний день нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота возникновения венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 оказалась неожиданно высокой, что определяет потребность в разработке и утилизации эффективных превентивных протоколов. Рассмотренные клинические рекомендации являются промежуточными и неоднозначными. Они предполагают использование профилактических доз НМГ и НФГ у всех госпитализированных больных и в большинстве случаев не поддерживают интенсификацию антикоагулянтной терапии вне рамок клинических исследований. Повышенные дозы НМГ или НФГ могут рассматриваться для пациентов с ожирением, увеличением Д-димера (>2-3 раз ВГН) или индивидуально высоким риском ВТЭО (баллы Caprini > 8). Значение механической профилактики недооценивается большинством рекомендаций без объективных причин. Комбинированный фармакомеханический подход может быть предложен пациентам, находящимся в ОРИТ, а также лицам с крайне высоким риском развития ВТЭО (баллы Caprini ≥ 11). Продленная профилактика после выписки из стационара рассматривается для лиц с повышенным риском ВТЭО и низким риском кровотечения. Увеличенный Д-димер



(>1,5–2,0 мг/л) может использоваться в качестве показания для инструментальной верификации венозного тромбоза и легочной эмболии. При наличии обоснованных клинико-лабораторных подозрений и недоступности методов инструментальной верификации ВТЭО антикоагулянтная терапия может быть инициирована до подтверждения диагноза. Для лечения предполагаемого или подтвержденного ВТЭО терапевтические дозы НМГ или НФГ являются предпочтительными в период пребывания в стационаре с последующим переходом на ПОАК после выписки. Продолжительность

антикоагулянтной терапии у пациентов с подтвержденным ВТЭО должна составлять 3 мес. с возможным ее продлением при обнаружении признаков ХТЭЛГ. Переход с АВК и ПОАК на гепарины следует рассматривать с учетом межлекарственных взаимодействий и тяжести заболевания. Рутинная профилактика ВТЭО у амбулаторных пациентов не рекомендуется.

Поступила/Received 08.06.2020 Поступила после рецензирования/Revised 25.06.2020 Принята в печать/Accepted 26.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Orginization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020 [cited 2020 02.06]. Available at: https://covid19.who.int/.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wang Y., Lu X., Chen H., Chen T., Su N., Huang F. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1430–1434. doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
- Xu J.-F., Wang L., Zhao L., Li F., Liu J., Zhang L. et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. Respiratory Research. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
- 7. 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.
- 8. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
- Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinicallaboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791–796. doi: 10.1002/jmv.25770.
- 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.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., 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.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:e200994. doi: 10.1001/ jamainternmed.2020.0994.

- 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(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Rodelo J.R., Dela Rosa G., Valencia M.L., Ospina S., Arango, C.M., Gomez C.I. et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1991–1999. doi: 10.1016/j.ajem.2012.04.033.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 17. 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.
- Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi: 10.1016/j. trsl.2020.04.007.
- Liu X., Zhang X., Xiao Y., Gao T., Wang G., Wang Z. et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.23.20076851.
- 20. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., Bergin C., Martin-Loeches I., Browne P. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1044–1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
- Di Micco P., Russo V., Carannante N., Imparato M., Rodolfi S., Cardillo G. et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med.* 2020;9(5):1371. doi: 10.3390/jcm9051371.
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med. 2020;46(6):1089–1098*. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009;145(1):24–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
- McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):E437–E445. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30121-1.



- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A. et al. Microvascular COVID-19lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020.
- Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:54–67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- Tomashefski J.F.Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med. 2000;21(3):435–466. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70158-1.
- Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007–1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 32. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Camprubi-Rimbla M., Tantinya N., Bringue J., Guillamat-Prats R., Artigas A. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):36. doi: 10.21037/ atm.2018.01.08
- Schultz M.J., Haitsma J.J., Zhang H., Slutsky A.S. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acutelung injury or pneumonia-a review. Crit Care Med. 2006;34(3):871–877.
- 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;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20-2566.
- Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in alarge series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.19.20054262.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N. et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings oflungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198–209. doi: 10.1111/his.14134.
- 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;173(4):268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):681–686. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5.
- 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;297(1):E216–E222. doi: 10.1148/radiol.2020201629.
- 41. 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.
- 42. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
- Bowles L., Platton S., Yartey N., Dave M., Lee K., Hart D.P. et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(3):288–290. doi: 10.1056/NEJMc2013656.
- 44. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research*. 2020;30(5):367–369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4.
- 45. Zhang Y., Xiao M., Zhang, S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854.
- 47. Hottz E.D., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Frontiers in medicine*. 2018;5:121. doi: 10.3389/fmed.2018.00121.
- Campbell R.A., Schwertz H., Hottz E.D., Rowley J.W., Manne B.K., Washington A.V. et al. Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3. *Blood*. 2019;133(19):2013–2026. doi: 10.1182/ blood-2018-09-873984.
- Lefrançais E., Ortiz-Muñoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M. et al. Thelung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105–109. doi: 10.1038/nature21706.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 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. Thrombosis Research. 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j. thromres.2020.04.013.
- 52. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995–2002.14888. doi: 10.1111/jth.14888.
- Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F., Helms J., Pauzet C., Collange O. et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189–E191. doi: 10.1148/radiol.2020201561.
- Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020;142(2):184–186. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.120.047430.
- 55. Zhang L., Feng X., Zhang D., Jiang C., Mei H., Wang J. et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114–128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
- Al Yami M.S., Silva M.A., Donovan J.L., Kanaan A.O. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(1):36–47. doi: 10.1007/s11239-017-1562-5.
- 57. Minet C., Potton L., Bonadona A., Hamidfar-Roy R., Somohano C.A., Lugosi M. et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Critical Care*. 2015;19(1):287. doi: 10.1186/s13054-015-1003-9.
- Gurjar M. Heparin thromboprophylaxis in critically ill patients: Is it really changing outcome? *Indian journal of critical care medicine*:



- peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2014;18(6):345-347. doi: 10.4103/0972-5229.133867.
- 59. American Society of Hematology. COVID-19 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Frequently Asked Questions. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: https://hematology.org/ covid-19/covid-19-and-ttp.
- 60. Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.
- 61. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- 62. British Thoracic Society. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: https://brit-thoracic.org. uk/document-library/quality-improvement/covid-19/btsquidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patientswith-covid-19/.
- 63. Casini A., Alberio L., Angelillo-Scherrer A., Fontana P., Gerber B., Graf L. et al. Suggestions for thromboprophylaxis andlaboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. Swiss Medical Weekly. 2020;150:20247. doi: 10.4414/ smw.2020.20247.
- 64. Hunt B., Retter A., McClintoc C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coaqulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID. pdf.
- 65. 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 (SISET). Blood Transfus. 2020;18(3):167-169. doi: 10.2450/2020.0083-20.
- 66. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: https:// covid19treatmentguidelines.nih.gov/.
- 67. The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: https:// veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf.
- 68. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457. Available at: https://10.1111/ j.1538-7836.2010.04044.x
- 69. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K., Wakefield T.W., Campbell D.A. Jr, Caprini J.A. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b7fca6.
- 70. Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T., Hull R.D., Goldhaber S.Z., Yusen R.D. et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis. 2017;1:56-65. doi: 10.1055/s-0037-1603929.
- 71. Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R. et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. The Lancet Haematology. 2020;7(5):362-363. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
- 72. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb* Haemost. 2020;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.

- 73. Ikesaka R., Delluc A., Le Gal G., Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. Thromb Res. 2014;133(4):682-687. doi: 10.1016/j. thromres.2014.01.021.
- 74. Wang T.F., Milligan P.E., Wong C.A., Deal E.N., Thoelke M.S., Gage B.F. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. Thromb Haemost. 2014;111(1):88-93. doi: 10.1160/th13-01-0042.
- 75. Simone E.P., Madan A.K., Tichansky D.S., Kuhl D.A., Lee M.D. Comparison of twolow-molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoinglaparoscopic bariatric surgery. Surg Endosc. 2008;22(11):2392-2395. doi: 10.1007/ s00464-008-9997-6.
- 76. Walker C.K., Sandmann E.A., Horyna T.J., Gales M.A. Increased Enoxaparin Dosing for Venous Thromboembolism Prophylaxis in General Trauma Patients. Ann Pharmacother. 2017;51(4):323-331. doi: 10.1177/1060028016683970.
- 77. Pannucci C.J., Rondina M.T. Should we be following antifactor Xalevels in patients receiving prophylactic enoxaparin perioperatively? Surgery. 2017;161(2):329-331. doi: 10.1016/j. surg.2016.07.038.
- 78. Barrett C.D., Moore H.B., Yaffe M.B., Moore E.E. ISTH interim quidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. J Thromb Haemost. 2020;18(8):2060-2063. doi: 10.1111/jth.14860.
- White D., MacDonald S., Bull T., Hayman M., de Monteverde-Robb R., Sapsford D. et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020;50(2):287-291. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0.
- 80. Obi A.T., Tignanelli C.J., Jacobs B.N., Arya S., Park P.K., Wakefield T.W. et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. J Vasc Sura Venous Lymphat Disord. 2019;7(3):317-324. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010.
- 81. Li J., Yang B., Wang H. Low-molecular-weight heparin treatment for acutelung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2018;11(2):414-422.
- 82. Ranucci M., Ballott A., Di Dedda, U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb* Haemost. 2020. doi: 10.1111/jth.14854.
- 83. Paranipe I., Fuster V., Lala A., Russak A., Glicksberg B.S., Levin M.A. et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(1):122-124. doi: 10.1016/j. jacc.2020.05.001.
- 84. Cattaneo M., Bertinato E.M., Birocchi S., Brizio C., Malavolta D., Manzoni M. et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? Thromb Haemost. 2020;120(08):1230-1232. doi: 10.1055/s-0040-1712097.
- 85. Yatabe T., Inoue S., Sakamoto S., Sumi Y., Nishida O., Hayashida K. et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. Thromb Res. 2018;171:136-142. doi: 10.1016/j. thromres.2018.10.007.
- 86. Sachdeva A., Dalton M., Amaragiri S.V., Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD001484. doi: 10.1002/14651858.CD001484.pub3.
- 87. Ho K.M., Tan J.A. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of thelowerlimbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. Circulation. 2013;128(9):1003-1020. doi: 10.1161/ circulationaha.113.002690.



- Kakkos S.K., Caprini J.A., Geroulakos G., Nicolaides A.N., Stansby G., Reddy D.J. et al. Combined intermittent pneumaticleg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD005258. doi: 10.1002/14651858.CD005258.pub3.
- Lobastov K., Sautina E., Alencheva E., Bargandzhiya A., Barinov V., Laberko L. et al. Pharmaco-mechanical prophylaxis for postoperative venous thromboembolism in extremely-highrisk patients: the results of the IPC SUPER study. *Phlebology*. 2019;34(2):6–7. doi: 10.1177/0268355519893876.
- 90. Mahan C.E., Burnett A.E., Fletcher M.L., Spyropoulos A.C. Extended thromboprophylaxis in the acutely ill medical patient after hospitalization a paradigm shift in post-discharge thromboprophylaxis. *Hosp Pract* (1995). 2018;46(1):5–15. doi: 10.1080/21548331.2018.1410053.
- 91. Spyropoulos A.C., Ageno W., Albers G.W., Elliott C.G., Halperin J.L., Hiatt W.R. et al. Rivaroxaban for

- Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(12):1118–1127. doi: 10.1056/NEJMoa1805090.
- Obi A.T., Barnes G.D., Wakefield T.W., Brown S., Eliason J.L., Arndt E. et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(4):526–534. doi: 10.1016/j. ivsv.2020.04.009.
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini 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). Eur Heart J. 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/ eurheartj/ehz405.
- 94. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1020–1022. doi: 10.1111/jth.14821.

Информация об авторах:

Лобастов Кирилл Викторович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: lobastov ky@mail.ru

Счастливцев Илья Вениаминович, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: Schastlivtsev.ilya@qmail.com

Порембская Ольга Ярославна, к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: porembskaya@yandex.ru Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mail: helgelman@mail.ru

Барганджия Астанда Беслановна, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: astandasofiya@qmail.com

Цаплин Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru

Information about the authors:

Kirill V. Lobastov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery and X-Ray Diagnostics of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lobastov_kv@mail.ru Ilya V. Schastlivtsev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery and X-Ray Diagnostics of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com

Olga Ya. Porembskaya, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: porembskaya@yandex.ru

Olga V. Dzenina, Cand. of Sci. (Med.), Phlebologist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; e-mail: helgel-man@mail.ru

Astanda B. Bargandzhiya, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of General Surgery and X-Ray Diagnostics of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: astandaso-fiya@gmail.com

Sergey N. Tsaplin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery and X-Ray Diagnostics of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: tsaplin-sergey@rambler.ru