



























- нередко активацией системы гемостаза: в первую очередь, это касается пациентов с циркуляцией антифосфолипидных антител;
- 2) сердечно-сосудистые заболевания: хорошо известно, что воспаление — неотъемлемый компонент атеротромбоза и других хронических воспалительных заболеваний;
  - 3) сахарный диабет, метаболический синдромом, ожирение. Жировая ткань — источник провоспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) (способствует подавлению фибринолиза, что в условиях ССВО повышает риск микрофибрирования сосудов микроциркуляции);
  - 4) заболевания бронхолегочной системы — хроническая обструктивная болезнь легких и др.;
  - 5) венозные и/или артериальные тромбозы в анамнезе;
  - 6) известная генетическая тромбофилия и/или антифосфолипидный синдром. В условиях коронавирусной инфекции риск развития катастрофической формы антифосфолипидного синдрома высокий;
  - 7) онкологические заболевания: пациенты с онкологическими заболеваниями представляют традиционно группу риска развития венозного тромбоза, в особенности получающие гормональную и/или химиотерапию;
  - 8) гормональная заместительная (менопаузальная) терапия;
  - 9) прием гормональных контрацептивов;
  - 10) пожилой возраст: даже в отсутствии тяжелой коморбидности в пожилом возрасте нарастает интенсивность воспаления (так называемое воспаление низкой интенсивности, или *lowe-grade inflammation*). Считается, что *lowe-grade inflammation* является одним из механизмов старения человека.

Особого внимания заслуживают пациенты, получающие оральные антикоагулянты — варфарин или прямые ингибиторы фактора Ха (с нарушениями ритма сердца, искусственными клапанами сердца, после перенесенного тромбоза, с антифосфолипидным синдромом и т.д.). Мы считаем, что переход на низкомолекулярные гепарины в ситуации тяжелого течения ССВО более обоснован как с точки зрения снижения рисков геморрагических осложнений, так и возможного позитивного эффекта низкомолекулярного гепарина на цитокины, систему комплемента и взаимодействие между активированными тромбоцитами и эндотелием. **Применение оральных антикоагулянтов, в том числе новых, ограничено в связи с возможным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, применяемыми при COVID-19.**

Необходимость применения антикоагулянтов у больных COVID-19 в группах высокого риска тромбоэмболических осложнений на сегодняшний день не вызывает сомнения. Более того, в некоторых странах, в частности во Франции, США, уже подготовлены локальные национальные протоколы по профилактике тромботических осложнений у больных COVID-19. Среди существующих сегодня протоколов наиболее удачным нам представляется французский (Приложение 1), хотя, безусловно, он также будет претерпевать изменения и дополнения.

Учитывая роль цитокинового шторма и ДВС-синдрома в патогенезе нарушений у тяжелых больных COVID-19, с нашей точки зрения, именно терапия, направленная на снижение уровня цитокинов и комплемент (анакинра, тоцилизумаб, экулизумаб и другие противовоспалительные препараты), а также избыточной тромбинемии (низкомолекулярный гепарин), на сегодняшний день играет определяющую роль в снижении рисков смерти этих больных. Включение ингибиторов фосфодиэстераз (в частности пентоксифиллина и дипиридамола) в качестве дополнительной терапии к низкомолекулярным гепаринам целесообразно для улучшения состояния тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза и, соответственно, перфузии тканей. С другой стороны, «антифибротный эффект» пентоксифиллина может быть дополнительным преимуществом при использовании пентоксифиллина у больных COVID-19. В этой связи

следует также обратить внимание на препарат с известным эффектом в отношении предупреждения развития фиброза тканей — доксициклин, одобренный FDA для использования в качестве ингибитора матриксных металлопротеиназ и коллагеназы. Возможно, включение в схему лечения доксициклина в качестве антибиотика широкого спектра действия с дополнительным положительным эффектом в отношении предупреждения фиброза весьма обосновано.

В настоящее время ведутся исследования в разных направлениях по созданию оптимальной терапии больных COVID-19. И есть надежда, что в ближайшее время будут предложены более эффективные лечебные протоколы.

На протяжении всей истории врачи не раз сталкивались со сложными ситуациями, когда необходимо было сочетать свой клинический опыт с результатами больших исследований, чтобы определить, какие вмешательства имеют наибольшую эффективность и результативность. Однако сейчас необходимо в короткое время найти методы адекватной борьбы с пандемией COVID-19. До сих пор у медицины не было такого опыта.

То, что происходит сейчас, должно чему-то научить нас в будущем.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/jth.14810.
3. Lippi G, Plebani M, Henry MB. 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.
4. Lin G-L, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.
5. Hussain NY, Uriel A, Mammen C, Bonington A. Disseminated herpes simplex infection during pregnancy, rare but important to recognise. *Qatar Med J.* 2014;(1):61–64. doi: 10.5339/qmj.2014.11.
6. Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn IA. Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(6):694–699. doi: 10.1093/ajcp/85.6.694.
7. Escobar M, Nieto AJ, Loaiza-Osorio S, et al. Pregnant women hospitalized with chikungunya virus infection, Colombia, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(11):1777–1783. doi: 10.3201/eid2311.170480.
8. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, et al. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.

9. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196:95–102. doi: 10.1007/s00430-006-0032-z.
10. Acosta CD, Knight M, Lee HC, et al. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8:e67175. doi: 10.1371/journal.pone.0067175.
11. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31012-1.
12. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, et al. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.
13. Mason KL, Aronoff DM. Postpartum group a Streptococcus sepsis and maternal immunology. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(2):91–100. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01083.x.
14. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221(1):80–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
15. Benster B, Wood EJ. Immunoglobulin levels in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970;77(6):518–522. doi: 10.1111/j.1471-0528.1970.tb03559.x.
16. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
17. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Online ahead of print. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
18. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503–1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
20. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020;102538. doi: [10.1016/j.autrev.2020.102538](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538).
21. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294-1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
23. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. Online ahead of print. 2020;1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli AT, et al. National institute for the infectious diseases “I. spallanzani” irccs. recommendations for COVID-19 clinical management. *Inf Dis Rep*. 2020;12(1):8543. doi: [10.4081/idr.2020.8543](https://doi.org/10.4081/idr.2020.8543).
25. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immun Canc*. 2018;6(1):56. doi: [10.1186/s40425-018-0343-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9).
26. Eloseily E, Weiser P, Eloseily EM, et al. "Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis" *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):326–334. doi: 10.1002/art.41103.

27. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):56. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
28. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
29. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
30. Belizna C, Pregnotato F, Abad S, et al. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1153–1168. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.012.
31. Torigoe M, Sakata K, Ishii A, et al. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol*. 2018;195:1–7. doi: 10.1016/j.clim.2018.07.003.
32. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16. doi: [10.1038/s41421-020-0156-0](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0).
33. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci*. 2015;2015:507151. doi: 10.1155/2015/507151.
34. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699–709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001.
35. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AW. Low-dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2002;347(13):1036–1037. doi: 10.1056/NEJM200209263471316.
36. Wen WX, Lee SY, Siang R, Ry K. Repurposing pentoxifylline for the treatment of fibrosis: an overview. *Adv Ther*. 2017;34(6):1245–1269. doi: [10.1007/s12325-017-0547-2](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0547-2).
37. Romanelli RG, Caligiuri A, Carloni V, et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor- $\beta$ 1. *Br J Pharmacol*. 1997;122(6):1047–1054. doi: 10.1038/sj.bjp.0701484.
38. Yamashita CM, Dolgonos L, Zemans RL, et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2011;179(4):1733–1745. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
39. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Med Rxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.27.20027557.
40. Etulain J, Martinod K, Wong SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood*. 2015;126(2):242–246. doi: [10.1182/blood-2015-01-624023](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-624023).
41. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic imaging*. 2020;2(2):e204002. doi: 10.1148/ryct.2020200110.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бицадзе Виктория Омаровна**, д.м.н., профессор [*Victoria Bitsadze*, MD, PhD, Professor];  
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубейская, д. 8-2 [address: Trubetskaya str. 8-2, 119991  
Moscow, Russia]; e-mail: vikabits@mail.ru, eLibrary SPIN: 5930-0859, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

**Хизроева Джамиля Хизроевна**, д.м.н., профессор [*Jamilya Khizroeva*, MD, PhD,  
Professor]; e-mail: jamatotu@gmail.com, eLibrary SPIN: 8225-4976, ORCID:



<https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

**Макацария Александр Давидович**, д.м.н., академик РАН [*Alexander Makatsariya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

**Слуханчук Екатерина Викторовна**, к.м.н., доцент [*Ekaterina Slukhanchuk*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** beloborodova@rambler.ru, **eLibrary SPIN:** 7423-8944 **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

**Третьякова Мария Владимировна**, к.м.н., доцент [*Maria Tretyakova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** , **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

**Риццо Джузеппе**, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

**Грис Жан-Кристоф**, д.м.н., профессор [*Jean-Christophe Gris*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jean.christophe.gris@chu-nimes.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

**Элалами Исмаил**, д.м.н., профессор [*Ismail Elalamy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ismail.elalamy@aphp.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

**Серов Владимир Николаевич**, д.м.н., академик РАН [*Vladimir Serov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** v\_serov@oparina4.ru, **eLibrary SPIN:** 77295, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>

**Шкода Андрей Сергеевич**, д.м.н. [*Andrei Shkoda*, MD, PhD]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 750-137, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

**Самбурова Наталия Викторовна**, к.м.н., доцент [*Natalia Samburova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** nsamburova@bk.ru, **eLibrary SPIN:** 9084-7676, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

**Таблица.** Шкала H-score для определения вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [19]

<b>Температура, °С</b>	
< 38,4	0
38,4–39,4	33
> 39,4	49
<b>Органомегалия</b>	
Нет	0
Гепатомегалия или спленомегалия	23
Гепатомегалия и спленомегалия	38
<b>Число цитопений*</b>	
Одна линия	0
Две линии	24
Три линии	34
<b>Триглицериды, ммол/л</b>	
< 1,5	0
1,5–4,0	44
> 4,0	64
<b>Фибриноген, г/л</b>	
> 2,5	0
≤ 2,5	30
<b>Ферритин, нг/мл</b>	
< 2000	0
2000–6000	35
> 6000	50
<b>Сывороточная аспартатаминотрансфераза, МЕ/л</b>	
< 30	0
≥ 30	19
<b>Гемофагоцитоз аспирата костного мозга</b>	
Нет	0
Да	35
<b>Известная иммуносупрессия**</b>	
Нет	0
Да	18

*Примечание.* \* — определяется как концентрация гемоглобина  $\leq 9,2$  г/дл ( $\leq 5,71$  mmol/L), или количество лейкоцитов  $\leq 5,000/\text{mm}^3$ , или количество тромбоцитов  $\leq 110,000/\text{mm}^3$ , или все эти критерии одновременно; \*\* — ВИЧ-положительный или получающий длительную иммуносупрессивную терапию (т.е. глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн).

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1.** Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 от рабочей группы комитета по тромбозу и гемостазу (Groupe Français d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose, GFHT) Французского общества гематологов, 2020

**Цель № 1: определить уровень риска тромбоза у пациентов с COVID-19**

1. Определение известных факторов риска тромбоэмболизма ~~у всех пациентов с COVID-19~~, таких как:
  - активный рак (лечение в течение последних 6 мес);
  - недавний личный анамнез (< 2 лет) тромбоэмболического события;
  - другие факторы риска (возраст > 70 лет, длительный постельный режим, послеродовой период, комбинированная оральная контрацепция).
2. Определение и характеристика факторов риска тромбоэмболизма, которые являются решающими при ведении COVID-19-пациентов:
  - степень тяжести COVID-19 отражает интенсивность лечения:
    - отсутствие кислородотерапии (O<sub>2</sub>);
    - оксигенотерапия, назальная высокопоточная оксигенотерапия или искусственная вентиляция легких;
  - индекс массы тела.

С учетом вышеуказанных факторов, выделяют 4 уровня риска:

- а) *низкий риск*: пациент не госпитализирован, индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup>, без дополнительного фактора риска тромбоэмболизма;
- б) *средний риск*: индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup> ± факторы риска тромбозов в отсутствие необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
- в) *высокий риск*:
  - индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup> ± фактор риска тромбоэмболизма в условиях назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
  - индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> без дополнительного фактора риска тромбоэмболизма в отсутствие необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
  - индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> с дополнительным фактором риска тромбоэмболизма в отсутствие необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
- д) *очень высокий риск*:
  - индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> с дополнительным фактором риска тромбоэмболизма в условиях назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
  - экстракорпоральная мембранная оксигенация (венозная или веноартериальная);
  - катетерассоциированный тромбоз;
  - тромбоз экстраренального очищающего фильтра;
  - выраженный воспалительный синдром (ССВО) и/или гиперкоагуляция (например, фибриноген > 8 г/л или D-димеры > 3 мкг/мл или 3000 нг/мл).

**Цель № 2: мониторинг системы гемостаза госпитализированных пациентов с COVID-19**

1. Контроль следующих параметров гемостаза по крайней мере каждые 48 ч:
  - количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген и D-димеры.

2. В тяжелых случаях при клиническом ухудшении, тромбоцитопении и/или снижении концентрации фибриногена также показано определение уровня мономеров фибрина, факторов II и V, а также антитромбина.

### **Цель № 3: антикоагулянтная терапия пациентов с COVID-19**

1. Всех госпитализированных пациентов показано перевести с терапии пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К или новые прямые оральные антикоагулянты) на терапию гепаринами (риск нестабильности и лекарственного взаимодействия при использовании оральные антикоагулянтов выше).
2. В случае среднего риска тромбоэмболизма показан низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах:
  - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 24 ч подкожно, или тинзапарин по 3500 МЕ / 24 ч подкожно. Фондапаринукс по 2,5 мг / 24 ч подкожно является альтернативой, если клиренс креатинина (Cl<sub>cr</sub>) превышает 50 мл/мин.
3. При наличии тяжелой почечной недостаточности:
  - эноксапарин в дозе 2000 МЕ / 24 ч подкожно для Cl<sub>cr</sub> от 15 до 30 мл/мин, или тинзапарин по 3500 МЕ / 24 ч подкожно для Cl<sub>cr</sub> от 20 до 30 мл/мин.
  - (!) У пациентов, получающих низкомолекулярный гепарин в стандартной профилактической дозе, контроль анти-Ха-активности не показан.
4. В случае высокого тромботического риска показана более интенсивная профилактика низкомолекулярным гепарином в следующих дозах:
  - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 12 ч подкожно или по 6000 МЕ / 12 ч подкожно при массе тела > 120 кг;
  - при почечной недостаточности (Cl<sub>cr</sub> < 30 мл/мин) желателен назначение нефракционированного гепарина в дозе 200 МЕ/кг / 24 ч.
  - (!) У пациентов, получающих дозу, выше стандартной профилактической дозы, рекомендуется контролировать анти-Ха-активность через 4 ч после 3-й инъекции, и далее регулярно в случае почечной недостаточности с целью исключения передозировки и кровотечения.
5. В случае очень высокого тромботического риска показана терапия гепаринами в лечебных дозах:
  - эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг / 12 ч подкожно или нефракционированный гепарин в дозе 500 МЕ/кг / 24 ч при тяжелой почечной недостаточности.
  - (!) У всех пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>), риск тромбоза у которых высокий или очень высокий, показан следующий режим терапии:
    - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 12 ч подкожно или по 6000 МЕ / 12 ч подкожно при весе > 120 кг.
  - В условиях факторов риска тромбоэмболизма и назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких:
    - эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг (фактический вес) / 12 ч подкожно, но не более 10 000 МЕ / 12 ч подкожно; или
    - нефракционированный гепарин по 500 МЕ/кг / 24 ч.
6. Всем пациентам, получающим нефракционированный гепарин по крайней мере каждые 48 ч и после каждого изменения дозы необходим контроль анти-Ха-активности: риск кровотечения контролируется в пределах 0,3–0,5 МЕ/мл при более высоких профилактических дозах (доза 200 МЕ/кг / 24 ч) и в пределах 0,5–0,7 МЕ/мл при использовании лечебных доз (начальная доза 500 МЕ/кг / 24 ч).
7. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (веновенозной или вено-артериальной) автоматически переводит пациента в группу очень высокого тромботического риска. Поэтому предлагается назначать антикоагулянтную терапию в лечебных дозах:

- нефракционированный гепарин с момента начала экстракорпоральной мембранной оксигенации (независимо от потока экстракорпоральной мембранной оксигенации) для достижения цели анти-Ха в диапазоне 0,5–0,7 МЕ/мл.
8. При выраженном воспалительном синдроме, или гиперкоагуляции (фибриноген > 8 г/л или D-димеры > 3 мкг/мл или 3000 нг/мл), или быстром повышении концентрации D-димеров показаны антикоагулянты в лечебных дозах, даже при отсутствии клинических признаков тромбоза, но с учетом риска кровотечения.
  9. При терапии нефракционированным гепарином рекомендуется контролировать количество тромбоцитов не реже одного раза в 48 ч. Снижение количества тромбоцитов более чем на 40% между 4-м и 14-м днями лечения требует оценки ДВС-синдрома и исключения гепарининдуцированной тромбоцитопении.
  10. В случае полиорганной недостаточности или коагулопатии потребления с резким снижением концентрации фибриногена, количества тромбоцитов и уровня фактора V необходимо корректировать интенсивность гепариновой терапии, поскольку эти события связаны с повышением риска кровотечения.
  11. Продолжительность и интенсивность тромбопрофилактики должны быть пересмотрены в зависимости от тяжести инфекционного процесса и факторов риска.

**Цель № 4: применение иных мер, кроме антикоагулянтного лечения, для профилактики тромботического риска**

1. Отменить любую гормональную терапию и гормональные контрацептивы (комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, тамоксифен) у пациентов с COVID-19, нуждающихся в тромбопрофилактике.
2. Организовать специальный канал связи между службами медицинской помощи, отделением реанимации и лабораторией гемостаза для оптимальной передачи биологических результатов (в частности, количества тромбоцитов, фибриногена, D-димеров и анти-Ха-активности) для быстрой корректировки доз применяемых гепаринов в терапии.
3. Заподозрить легочную эмболию у любого пациента с внезапным ухудшением дыхания или гемодинамики, особенно в случае дисфункции правых отделов сердца.
4. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей показано при любом необъяснимом обострении клинической картины или в случае внезапного повышения уровня D-димеров. Это исследование также показано у пациентов с центральным венозным катетером.
5. Интермиттирующая пневмокомпрессия — один из вариантов неспецифической профилактики, который следует также рассмотреть.
6. В случае тромбоза у молодого пациента без дополнительных факторов риска необходимо исключить генетическую тромбофилию после выздоровления.
7. Антифосфолипидный синдром следует исключить раньше и независимо от возраста в случае высокоподозрительных клинических и лабораторных проявлений (тромбоз, возникающий на фоне гепаринотерапии, или необъяснимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени).