

А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук², В.О. Бицадзе¹,
 Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова³, В.И. Цибизова⁴,
 А.С. Шкода⁵, Э. Грандоне^{1, 6}, И. Элалами^{1, 7}, Д. Риццо^{1, 8},
 Ж.-К. Грис^{1, 9}, С. Шульман^{1, 10}, Б. Бреннер^{1, 11}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательская больница Casa Sollievo della Sofferenza, отделение тромбоза и гемостаза, Сан-Джованни-Ротондо, Фоджа, Италия

⁷ Медицинский университет Сорбонна, Университетский госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁸ Римский университет Тор-Вергата, Рим, Италия

⁹ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

¹⁰ Научно-исследовательский институт изучения тромбоза и атеросклероза, Университет МакМастер, Гамильтон, Онтарио, Канада

¹¹ Многопрофильный лечебно-диагностический и реабилитационный центр «Рамбам», отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Хайфа, Израиль

COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений

Распространение новой коронавирусной инфекции по всему миру с конца 2019 г. превратилось в пандемию. Тромботические осложнения являются ведущей причиной смерти при этом заболевании. После попадания в организм человека вирус запускает каскад реакций, приводящих к развитию цитокинового «шторма», активации всех звеньев системы гемостаза и комплемента, другим изменениям, приводящим к нарушениям в системе кровообращения с развитием полиорганных нарушений. Многочисленные исследования показали, что предиктором тяжелого течения заболевания является резкое повышение концентрации D-димера в крови и некоторых других маркеров активации гемостаза. Исходя из патогенеза, разработанные схемы профилактики и лечения тяжелых осложнений COVID-19 включают низкомолекулярные гепарины, которые также рекомендуют для применения в амбулаторных условиях. Назначение низкомолекулярных гепаринов, длительность их применения и дозы должны определяться на основе оценки факторов риска для каждого отдельного пациента в сочетании с лабораторным мониторингом.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коагулопатия, ДВС-синдром, D-димер, фибриноген, гиперферритинемия, гиперцитокинемия, цитокиновый «шторм», антифосфолипидные антитела, низкомолекулярные гепарины.

Для цитирования: Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Цибизова В.И., Шкода А.С., Грандоне Э., Элалами И., Риццо Д., Гри Ж.-К., Шульман С., Бреннер Б. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. *Вестник РАМН.* 2020;75(4):306–317. doi: 10.15690/vramn1368.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Coronavirus disease 2019) впервые была выявлена в китайском г. Ухань, провинция Хубэй, в декабре 2019 г. С момента выявления первого заболевшего до сегодняшнего дня инфекция распространилась по всему миру. При анализе клинической картины оказалось, что у 20% всех пациентов с диагностированным COVID-19 имеются грубые нарушения гемостаза (повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена (ПДФ)), если болезнь протекает в тяжелой форме, нарушения гемостаза присутствуют у 100% пациентов и выраженность их имеет прогностическое значение [1, 2].

Бессимптомное течение тромбоза глубоких вен отмечено у пациентов на фоне COVID-19 и резкого повышения концентрации D-димера (более 1000 нг/мл). Demelo-Rodríguez et al., изучая 156 пациентов (из них

65,4% мужчины), выявили с помощью ультразвукового исследования с доплерометрией тромбоз глубоких вен нижних конечностей у 23 пациентов (14,7%), у 7 (4,5%) поражение было билатеральным. У пациентов с тромбозом концентрация D-димера составила в среднем 4527 (1925–9144) нг/мл, в отличие от пациентов без тромбоза — 2050 (1428–3235 нг/мл).

Увеличение частоты тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) среди реанимационных пациентов отметили ученые во многих странах [3]. В частности, Poissy et al. было показано, что в 2020 г., во время пандемии COVID-19, частота ТЭЛА среди поступивших в стационар пациентов составила 20,6% по сравнению с частотой ТЭЛА 6,1% у реанимационных пациентов в 2019 г. Этот показатель также в 2 раза превышал частоту ТЭЛА у пациентов с тяжело протекающими другими вирусными инфекциями (7,5%) [4]. Диагностика ТЭЛА в описанных в литературе клинических случаях проводилась преимущественно с помощью КТ-ангиографии легких.

Патогенез тромботических осложнений у пациентов с COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2), который находится на поверхности клеток эпителия легких, энтероцитов тонкой кишки, клетках эндотелия артерий и вен, артериальных гладкомышечных клеток. Репликация вируса оказывает непосредственное цитотоксическое действие, приводит к выделению клеткой провоспалительных агентов, а также способствует развитию каскада взаимосвязанных реакций в системах гемостаза, комплемента и др. [5].

Вирус запускает иммунные реакции, активирует альвеолярные макрофаги, каскад системы комплемента [6]. В исследовании, проведенном Magro С., было показано, что у пациентов с COVID-19 и тяжелой дыхательной недостаточностью в коже и ткани легких присутствуют микрососудистые повреждения и тромбозы на фоне активации альтернативного (AP) и лектинового (LP) путей комплемента. Было продемонстрировано, что у некоторых тяжелых пациентов с COVID-19 имела место значительная и длительная активация AP и LP. Сформированные иммунные комплексы сами по себе далее активируют системы комплемента и способствуют нарастанию воспалительной реакции [7].

Активация комплемента, повреждение эндотелия, привлечение лейкоцитов влекут массивный выброс цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1, IL-6, фактор эндотелиальной адгезии, фактор некроза опухоли (ФНО),

колониестимулирующий фактор гранулоцитов, интерферон, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный воспалительный белок 1 α [6], приводя к развитию цитокинового «шторма».

За повреждением и активацией эндотелия, активацией комплемента, тромбоцитов и развитием цитокинового «шторма» при COVID-19 следует привлечение в очаг нейтрофилов с массивным выбросом нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular neutrophil traps, NETs) и неуправляемым развитием патологических процессов тромбовоспаления. Нейтрофильные внеклеточные ловушки — это экструзии внутриклеточной ДНК и гранул, содержащих гистоны, которые нейтрофилы организуют в цитоплазме, а затем выбрасывают при активации (нетоз) [8]. Ранее считалось, что формирование NETs является терминальным событием для нейтрофилов, однако в настоящее время установлено, что некоторые нейтрофилы переживают этот процесс, становясь неядерными, и могут вызывать продолжающееся повреждение тканей [9]. Было показано, что NETs непосредственно цитотоксичны для эпителия и эндотелия легкого [10]. NETs разрушают альвеолярно-капиллярный барьер и нарушают целостность сосуда. Несмотря на известные защитные свойства NETs в отношении захвата и инактивации вирусов и бактерий, в случаях с вирусными пневмониями эти эффекты отсутствуют. Внеклеточные ловушки становятся каркасом для построения тромбов и адгезии тромбоцитов [11, 12]. NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха-фактора. Вырабатываемые в огромном количестве

A.D. Makatsariya¹, E.V. Slukhanchuk², V.O. Bitsadze¹, J.Kh. Khizroeva¹, M.V. Tretyakova³, V.I. Tsbizova⁴, A.S. Shkoda⁵, E. Grandone^{1, 6}, I. Elalamy^{1, 7}, G. Rizzo^{1, 8}, J.-C. Gris^{1, 9}, S. Schulman^{1, 10}, B. Brenner^{1, 11}

¹ I.M. Sechenov Moscow State Medical University, (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ “Medical Center” LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ LA Vorokhobov City Clinical Hospital 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

⁶ Thrombosis and Haemostasis Research Unit, Fondazione I.R.C.C.S. “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, FG, Italy

⁷ Department of Thrombosis Center, Tenon University Hospital, Medicine Sorbonne University, Paris, France

⁸ University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁹ University Montpellier, Montpellier, France

¹⁰ Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

¹¹ Hematology and Bone Marrow Transplantation Department, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications

The spread of a new coronavirus infection worldwide since the end of 2019 has become a pandemic. Thrombotic complications are the leading cause of death in this disease. After entering the human body, the virus starts a cascade of reactions leading to the development of a cytokine storm, activation of all parts of the hemostasis and complement systems and other changes that result in disturbances in the circulation system with the development of multiple organ failures. Numerous studies have shown that a predictor of a severe course of COVID-19 is a sharp increase of D-dimer concentration in the blood and rise of some other markers of hemostasis activation. Based on the pathogenesis, the developed schemes for the prevention and treatment of COVID-19 severe complications include low molecular weight heparins (LMWH) which are also recommended for an outpatient COVID-19 patient. The prescription of low molecular weight heparin, the duration of their use and doses should be decided on the basis of a risk assessment of factors for each individual patient in combination with laboratory monitoring.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, coagulopathy, DIC-syndrome, D-dimer, fibrinogen, hyperferritinemia, hypercytokinemia, cytokine storm, antiphospholipid antibodies, low molecular weight heparin.

For citation: Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, Tsbizova VI, Shkoda AS, Grandone E, Elalamy I, Rizzo G, Gris J-C, Schulman S, Brenner B. COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):306–317. doi: 10.15690/vramn1368.

в условиях новой вирусной инфекции NETs способствуют развитию альвеолита, повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и проявлению множества других процессов, которые в итоге запускают внутрисосудистое свертывание. Известно, что формирование NETs способствует развитию аутоиммунных реакций [13]. Повышенная частота развития тромботических осложнений у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, такими как антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), особенно в периоды обострения может быть объяснена в том числе и NET-зависимой активацией системы свертывания [13]. Активное участие в этом принимают гистоны и другие производные нейтрофилов и NET, такие как фосфатидилсерин-положительные микрочастицы (microparticles, MPs) или аутоантигены. Белок 1 высокоподвижной группы HMGB1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) на тромбоцитарных MPs является основным активатором аутофаг-опосредованного выделения NET у пациентов с системной склеродермией, что означает вовлеченность нейтрофильных аутофагов и NET в процессы повреждения сосудистой стенки и микротромбозы [12, 13]. Дальнейшее изучение NETs в патогенезе инфекционного процесса очень важно в отношении разработки эффективных способов терапии.

Активация клеток эндотелия сопровождается экспрессией тканевого фактора, запускающего активацию коагуляционного каскада. Также в ответ на вирусную инфекцию активируются тромбоциты, которые впоследствии запускают цепь реакций, включая привлечение нейтрофилов и выработку ими NETs. Тромбоциты — неотъемлемые участники процесса воспаления, так как благодаря рецепторам на своей поверхности они контактируют непосредственно с патогенным агентом, а также с иммуноглобулинами и комплементом. Активация системы свертывания крови является основным событием, которое приводит к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле. Развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Массивные отложения фибрина в ответ на внедрение инфекции выступают результатом не только внутрисосудистого свертывания крови, но также и подавления фибринолиза как из-за потребления естественных антикоагулянтов, так и из-за наличия предрасполагающих скрытых или явных дефектов системы гемостаза, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы и системы комплемента. Блокада микроциркуляции способствует нарушению перфузии органов и формированию полиорганной недостаточности при прогрессировании нарушений в системе гемостаза. Синдром ДВС — неотъемлемая часть патогенеза шоковых состояний, в первую очередь септического шока [14–16].

Одним из маркеров нарастания тяжести течения COVID-19 является ферритин. Функция ферритина заключается в связывании и переносе ионов железа, а также участии в иммунных и воспалительных реакциях [17]. Исследования показали, что воспалительный ответ на вирусную инфекцию (IL-18/ферритин) выступает специфическим плазменным иммунным биомаркером. При массивном повреждении тканей на фоне вирусной инфекции в кровь попадает большое количество негликозилированного ферритина. Гиперферритинемия приводит к активации макрофагов с последующим выделением ими цитокинов и усилению цитокинового «шторма» [18]. В недавнем мультицентровом ретроспективном

исследовании, в котором приняли участие 150 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, были выявлены предикторы тяжелого течения, такие как ферритин (средний показатель — 1297,6 нг/мл, при тяжелом течении — 614,0 мг/мл, $p < 0,001$) и интерлейкин 6 ($p < 0,001$) [19].

Процесс активации эндотелия, развивающийся при большом количестве патологических состояний, сопровождается выбросом большого количества мультимеров фактора Виллебранда (ФВ), которые обладают огромным потенциалом связывания с тромбоцитами. Они высокотромбогенны и потому подвергаются ферментному разрушению на более мелкие фрагменты, обладающие меньшей тромбогенностью до попадания в кровоток. Резка мультимеров происходит при участии фермента металлопротеиназы ADAMTS-13 (a Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Motif 13) после связывания в области A2 домена ФВ. Этот процесс активируют тромбоциты и фактор свертывания VIII [17]. ADAMTS-13 представляет собой протеазу из семейства металлопротеиназ. Избыток мультимеров ФВ не только характерен для первичных тромботических микроангиопатий (ТМА), но также является важным прогностическим маркером тяжелого воспаления [20]. Снижение активности ADAMTS-13 отмечается при коагулопатии в составе ДВС-синдрома, сепсиса, тромботической микроангиопатии и полиорганной недостаточности у реанимационных пациентов, являясь системным, универсальным механизмом [21].

Снижение активности ADAMTS-13 может быть вызвано различными механизмами (табл. 1). Более низкая активность ADAMTS-13 выявляется у лиц старше 65 лет и новорожденных в возрасте до 6 мес. Дефицит ADAMTS-13 описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, при аутоиммунных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, ТТП, циррозе печени, а также на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями. Согласно данным исследований, более трети пациентов с сепсисом имеют концентрацию ADAMTS-13 менее 50% от нормального значения, а около 15% пациентов — менее 10% от нормы. Чем ниже концентрация ADAMTS-13, тем выше риск летального исхода у пациентов с сепсисом и септическим шоком [22]. Источником ADAMTS-13 является свежемороженая плазма. У пациентов с тяжелым сепсисом, гемолитической анемией и признаками тромботической микроангиопатии свежемороженая плазма может восполнить дефицит этого фермента и наряду с антикоагулянтной терапией улучшить состояние микроциркуляции [23]. Более того, изучается роль рекомбинантной ADAMTS-13 в лечении состояний, связанных с дефицитом ADAMTS-13. В настоящее время, к сожалению, не накоплено достаточного количества данных о ADAMTS-13 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24, 25]. В исследовании, проведенном Escher et al. на небольшом количестве тяжелых пациентов с COVID-19, было показано, что у пациентов с септическим шоком изменения со стороны ADAMTS-13 неоднозначны [26]. Однако, учитывая общие механизмы развития септического шока и ДВС-синдрома как исхода многих патологических процессов, исследования в области выявления тромботической микроангиопатии и дефицита ADAMTS-13 следует продолжить в ретроспективных исследованиях на имеющемся большом материале [27].

Таблица 1. Механизмы снижения активности ADAMTS-13

Название механизма	Описание механизма снижения активности
Истощение	Возникает в процессе массивного потребления на фоне выраженного воспаления
Подавление	Провоспалительные цитокины (IL-8 и ФНО- α) стимулируют выброс мультимеров ФВ и конкурентно ингибируют его распад (IL-6). На фоне ДВС-синдрома происходит потребление факторов свертывания, в частности фактора VIII, который в норме также повышает протеолиз Ф
Протеолиз	Эластаза гранул в составе NETs способна протеолитически разрушать ADAMTS-13 [18]. Протеолиз ADAMTS-13 также осуществляет и плазмин [19]
Снижение ферментативной активности	Тромбин, плазмин и реактивный кислород, специфические микробные протеазы снижают ферментативную активность ADAMTS-13 [20]
Конкурентное замещение	Тромбоспондин-1 (ТСП-1) — матриксный гликопротеин, концентрация которого растет в процессе воспаления, является ранним маркером вызванного сепсисом ДВС-синдрома. Он регулирует ответ активированными лейкоцитами и повышает хемотаксис. Тромбоспондин-1 конкурирует с ADAMTS-13 за А3-домен ФВ, тем самым защищая ФВ от протеолиза [21]. Аналогичным образом действует свободный гемоглобин, конкурируя за А2-домен [24]
Блок фибринолиза	В норме плазминоген разрушает комплексы ФВ–тромбоциты, функционируя содружественно с ADAMTS-13 [19]
Связывание	Нейтрализующие антифосфолипидные антитела

Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) характерна для приобретенной тромбофилии — антифосфолипидного синдрома (АФС). Как показали исследования Zhang et al. [28], появление антител способствует развитию тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Nazallah et al. сообщают о результатах тестирования на антифосфолипидные антитела у 56 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 [29]. У 25 пациентов был выявлен волчаночный антикоагулянт, у 5 — антикардиолипидные или антибета-2-гликопротеин 1 антитела IgG и IgM. Появление антифосфолипидных антител на фоне острого воспаления является известным патологическим процессом. В исследовании Yu Zuo et al. определялось восемь типов антифосфолипидных антител (антикардиолипидные IgG/IgA/IgM, антибета-2-гликопротеин 1 IgG/IgM/IgA и антифосфатидилсерин/протромбин IgG/IgM) в плазме крови 172 пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19. Антикардиолипидные антитела класса IgM были выявлены в 23%, антифосфатидилсерин/протромбин IgG — в 24%, IgM — в 18%. В целом среди пациентов антифосфолипидные антитела определялись в 52%. Высокие их титры были связаны с гиперактивностью нейтрофилов (в том числе и со степенью выделения NETs), повышением количества тромбоцитов, более тяжелыми респираторными нарушениями и низкими уровнями гломерулярной фильтрации.

Влияние АФА распространяется на все звенья системы гемостаза, включая функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринолиза, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия. Помимо влияния на гемостаз, АФА обладают также и нетромбогенными эффектами, такими как: индукция апоптоза, нарушение баланса Т-хелперов Th1/Th2, активация и отложение комплексов комплемента, активация нейтрофилов, моноцитов, гиперпродукция ФНО- α , хемокинов и т.д. [30].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой АФС, при которой происходит массивное образование АФА с последующим развитием тромботического «шторма». Летальность при КАФС достигает 50%. В настоящее вре-

мя КАФС рассматривается с позиции синдрома системного воспалительного ответа и характеризуется развитием системной эндотелиальной дисфункции, системным выбросом провоспалительных цитокинов, активацией системы гемостаза (активацией образования тромбина), угнетением фибринолиза за счет ингибитора активатора плазминогена I типа (Plasminogen Activator Inhibitor I, PAI-1) и подавления ингибитора внешнего пути свертывания крови (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), потребления антикоагулянтных факторов (протеинов С, S и антитромбина (АТ)) и развитием ДВС-синдрома. При катастрофическом антифосфолипидном и ДВС-синдроме происходит универсальный патологический процесс — синдром системного воспалительного ответа [31]. Возвращаясь ко вкладу ADAMTS-13 в развитие тромботических осложнений при COVID-19, отметим, что АФА могут приводить к функциональному дефициту фермента, являясь нейтрализующими антителами. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 на фоне массивной циркуляции АФА приводит к развитию угрожающих жизни тромбозов и полиорганной недостаточности [32].

В исследовании, посвященном выявлению лабораторных маркеров прогрессирования COVID-19, было показано, что у пациентов с прогрессированием заболевания в крови нарастает концентрация гомоцистеина [31]. Давно доказана роль гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, хронических заболеваний почек и печени, осложнений беременности [31]. Также ранее было показано, что у пациентов с вирусной инфекцией (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусные гепатиты, вирус папилломы человека (ВПЧ)) концентрация гомоцистеина в крови значительно выше [33, 34]. Гомоцистеин — токсичная для организма аминокислота, способствующая развитию оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Гипергомоцистеинемия может быть генетической и приобретенной. В отличие от других форм генетической тромбофилии, при гипергомоцистеинемии нет исходных нарушений в системе гемостаза, они развиваются при сбое в работе ферментных систем, накоплении гомоцистеина в плазме крови, развитии окислительного стресса и т.д.

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития рецидивирующего венозного тромбоза (независимо от возраста, пола, наличия мутации фактора V Leiden, протромбина G 20210A и др.). К механизмам патогенеза гипергомоцистеинемии относятся непосредственное повреждение эндотелиальных клеток, нарушение роста эндотелия (в связи со сбоями процессов метилирования), пролиферация гладкомышечных клеток, накопление коллагена, усиление связывания липопротеина (а) с фибрином, активация окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), активация тромбоксан-опосредованной агрегации тромбоцитов, увеличение прокоагулянтной активности клеточного тканевого фактора, нарушение экспрессии тромбомодулина на поверхности клетки и активации протеина С, снижение антитромбин-связывающей активности, усиление активности V фактора, снижение количества участков связывания с ингибитором тканевого плазминогена, усиление экспрессии гена и секреции PAI-I и т.д. Повышенная концентрация гомоцистеина приводит к снижению активности эндотелиального оксида азота NO, выделению цитокинов и хемокинов (в том числе моноцитарного хемотаксического протеина-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1) и IL-8), повышению экспрессии молекул адгезии (в том числе и молекулы адгезии сосудистых клеток I, васкулярных молекул клеточной адгезии (Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VCAM-1)), протромботическим изменениям в системе свертывания (тромбомодулин, протеин С, PAI-I, тканевой активатор плазминогена). Нарушение функции эндотелия сочетается с повышенной агрегацией тромбоцитов, адгезией лейкоцитов, что в итоге может приводить к тромбозу.

Особая роль в патогенезе тромботических осложнений на фоне вирусной инфекции отведена системе протеина С и тромбомодулину. Тромбомодулин способен снижать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию, препятствовать комплемент-опосредованному повреждению эндотелия через активацию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI), который способен ингибировать C5a-компонент комплемента, являясь рецептором тромбина, связывать тромбин и предотвращать формирование фибрина, активацию тромбоцитов и рецепторов, активируемых протеазами (protease-activated receptors, PARs), необходим для активации протеина С, в активной форме обладающего антикоагулянтным и противовоспалительными эффектами. Активированный протеин С способен подавлять образование тромбина и конкурировать с ним, подавлять продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-1 β , IL-6, снижать опосредованную E-селектином адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию [35]. Все перечисленное позволяет считать перспективным применение препаратов тромбомодулина и активированного протеина С у пациентов в критических состояниях с сепсисом, септическим шоком и ДВС.

Один из важнейших естественных антикоагулянтов — ингибитор внешнего пути свертывания крови TFPI — также проявляет противовоспалительные эффекты, прежде всего за счет торможения образования избыточных количеств тромбина с его провоспалительными свойствами через подавление сборки комплекса TF-FVIIa [2].

Развивающийся на фоне всех описанных процессов атипичный респираторный дистресс-синдром проявляется прогрессирующей гиповентиляцией, нарушением перфузии, утратой гипоксического вазоконстрикторного рефлекса, а также микрососудистым легочным тромбозом с повышением в крови концентрации лактатдегидрогеназы и D-димера [2, 36]. При прогрессировании процесс повреждения эндотелия и микротромбообразование приводят к полиорганной недостаточности. В связи с этим итальянскими учеными предложен термин «Micro-CLOTS» (Microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome) в качестве названия атипичного дистресс-синдрома при COVID-19 [37].

При оценке факторов риска у пациентов с COVID-19 следует помнить о группе повышенного риска тромбозов в целом (табл. 2). Оценки тромботических состояний на 100 тыс. населения в Дании, Корее, Гонконге, Швеции, США показывают, что самым частым тромботическим проявлением является инфаркт, второй причиной — инсульт, третьей — венозный тромбоз. Более того, их число растет. Согласно результатам исследований в Европейском сообществе, венозный тромбоз составляет в совокупности 12% смертей населения — это больше, чем синдром приобретенного иммунодефицита, рак молочной железы и смерть при дорожно-транспортных происшествиях вместе взятые.

Группы риска тромбозов среди пациентов с COVID-19

В этой связи стоит упомянуть пациентов с наследственными формами тромбофилии (мутация V Лейден, мутация протромбина, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина), как подтвержденными ранее, так и скрытыми, манифестация которых может произойти именно на фоне контакта с вирусной инфекцией. Пациенты с венозными и артериальными (ишемическое инсульты) тромбозами в анамнезе, особенно на фоне антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилий, возглавляют группы риска тромбоза среди пациентов с COVID-19. У пациентов с АФС и COVID-19 риск развития катастрофической формы АФС чрезвычайно высок.

Еще одной важной группой риска являются пациенты с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.). Реализацией процесса в этом случае могут стать как развитие ТМА, так и АФС. У данной группы пациентов отмечаются высокий провоспалительный и протромботический статусы. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями больше подвержены тяжелому течению инфекционного процесса в связи как с состоянием их иммунной системы, так и используемой терапией [38]. Однако ряд применяемых при этих заболеваниях препаратов, таких как гидроксихлорохин, стали использовать в качестве средств терапии COVID-19 [39, 40]. Сюда же можно отнести антицитокиновые препараты — IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и IL-1 (анакинра). Это привело к развитию парадоксальных реакций у некоторых пациентов с аутоиммунными заболеваниями в виде усиления цитокинового «шторма», в связи с чем в настоящий момент протоколы ведения пациентов с аутоиммунными заболеваниями и COVID-19 находятся на стадии разработки [38]. Сами аутоиммунные заболевания могут быть результатом предшествующей вирусной инфекции, включая COVID-19 и ВИЧ [40]. Возможными механизмами являются посттрансляционная модификация белков, молекулярная мимикрия, активирующая T-клетки и приводящая к непосредственному или опосредованному T-клетками повреждению. Активация T-клеток также может запускаться массивным выбросом цитокинов [40].

310

Таблица 2. Факторы риска развития тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19 [35]

Возраст старше 40 лет, постельный режим более 3 дней в сочетании с одним из следующих факторов риска	тромбозы в личном, семейном анамнезе
	острый инсульт, инфаркт
	установленные ранее генетические тромбофилии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ТМА
	сердечная недостаточность (III, IV)
	варикозное расширение вен ног
	онкологические заболевания и химиотерапия
	аутоиммунные заболевания
	состояние после трансплантации органов и костного мозга
	состояние после установки клапанов сердца, протезирования аорты и др.
	возраст старше 75 лет
	острые инфекционные заболевания или сепсис
	воспалительные заболевания кишечника
	обострение хронической бронхообструкции
	дыхательная недостаточность
	ожирение (индекс массы тела равен или более 30 кг/м ²), сахарный диабет, синдром поликистозных яичников
	хронические заболевания почек
	прием эстроген-содержащих гормональных препаратов, особенно в сочетании с курением после 35 лет у женщин, менопаузальная гормональная терапия
женский пол в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом	
беременность с факторами риска тромбоза (см. далее)	

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью — в зоне риска тромбозов в целом, а на фоне COVID-19 особенно. Воспаление и атеротромбоз — понятия взаимозависимые. Прогрессирование процессов воспаления и тромбообразования на фоне эндотелиопатии приводит к обострению имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и повышению летальных тромботических рисков [41, 42].

У пациентов с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и ожирением имеет место гипофибринолиз, что в условиях инфекции COVID-19 повышает риск микротромбирования сосудов, нарушения микроциркуляции жизненно важных органов. Жировая ткань — это эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, ФНО- α , PAI-1). В условиях метаболического синдрома имеет место провоспалительный статус. Происходит повышение С-реактивного белка, уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6), клеточных адгезивных молекул (молекулы межклеточной адгезии I-го типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), VCAM-1), что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции [43]. Gerotziafas et al. было показано, что ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия значительно повышают риск утяжеления течения COVID-19 [44].

Известно, что генетические тромбофилии и антифосфолипидный синдром, а также гипергомоцистеинемия, которые в более зрелом возрасте реализуются в тромбозы,

у молодых женщин проявляются привычным невынашиванием, выкидышами, неразвивающимися беременностями, мертворождениями, тяжелыми осложнениями беременности, такими как преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и HELLP-синдром. Пациентки с отягощенным акушерским анамнезом и COVID-19 имеют высокий риск развития акушерских и тромботических осложнений во время беременности.

Среди беременных с COVID-19 существуют следующие группы риска тромботических и акушерских осложнений:

- 1) возраст старше 35 лет;
- 2) тромбозы в личном и семейном анамнезе;
- 3) переливания крови в анамнезе;
- 4) беременные с тромбофилиями:
 - генетические тромбофилии (мутация V Лейден, протромбина, дефицит антитромбина III, протеина C и S);
 - гипергомоцистеинемия;
 - антифосфолипидный синдром;
 - тромботическая микроангиопатия;
- 5) отягощенный акушерский анамнез:
 - преэклампсия;
 - задержка роста плода;
 - привычное невынашивание;
 - послеродовые кровотечения;
 - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
 - HELLP-синдром;
 - послеродовые воспалительные процессы;

- 6) беременность в программе ЭКО;
- 7) многоплодная беременность;
- 8) беременность у пациенток:
 - с ожирением, сахарным диабетом, синдромом поликистозных яичников в анамнезе;
 - аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит и т.д.);
 - пороками сердца, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью, серповидноклеточной анемией.

Выделяются среди беременных женщины после ЭКО. Недавние исследования показали, что после переноса эмбриона у пациенток в цикле стимуляции в 8 раз повышена частота венозного тромбоза в первом триместре (HR 8,69; 96% CI от 3,83 до 19,71) по сравнению с самопроизвольными беременностями. При этом частота венозного тромбоза у пациенток после криопереноса не увеличивалась в первом триместре [45]. Причиной, по всей видимости, является значительная гормональная нагрузка в цикле стимуляции, дополненная гиперкоагуляцией в связи с наступлением беременности, особенно у пациенток с факторами риска [45].

Гормональная терапия используется не только во время беременности, подготовки к ней и в протоколах ЭКО. Пациентки репродуктивного возраста широко используют эстроген-содержащие оральные контрацептивы. Помимо известных противопоказаний к их приему (возраст старше 35 лет в сочетании с курением, наличие определенных сопутствующих заболеваний), у пациенток также могут быть и скрытые факторы риска в виде наследственных и приобретенных тромбофилий. Протромботический статус таких женщин делает их более приверженными риску тромбозов на фоне новой коронавирусной инфекции. То же можно сказать о пациентках, принимающих менопаузальную гормональную терапию. Группой испанских исследователей во главе с I. Ramírez разработаны рекомендации по ведению пациенток, использующих менопаузальную гормональную терапию и оральные контрацептивы, с точки зрения тромботического риска в условиях пандемии COVID-19 [46]. К группе повышенного риска среди женщин можно отнести и пациенток с синдромом поликистозных яичников. Еще в прошлые десятилетия было доказано значение в развитии этого состояния гиперинсулинемии, определено место метаболического синдрома и лежащего в основе патогенеза [47]. Часто сопутствующие этому состоянию генетические изменения PAI-1 приводят к гипофибринолизису и повышению протромботического статуса [48, 49].

Отдельная группа пациентов — онкологические больные. Онкологический процесс сопровождается активацией эндотелия опухолевыми клетками (опосредованной тканевым фактором, цистеиновой протеазой и др.), что ведет к высвобождению мультимеров ФВ, активации ADAMTS-13, а затем в результате активного потребления — к снижению концентрации ADAMTS-13 [50]. Другой механизм развития тромбозов у онкологических больных заключается во влиянии опухолевой клетки на иммунную систему, что может приводить к развитию комплемент-зависимой атипической ТМА [50]. Онкологическому процессу всегда сопутствует провоспалительный статус. Участники воспаления, такие как интерлейкины, активированные макрофаги и моноциты, оказывают эндотелиотоксическое действие, приводящее к развитию эндотелиопатии [51].

К факторам риска тромбоза у онкологических больных относится химиотерапия. Препараты для проведения

химиотерапии обладают как прямым токсическим действием на эндотелий, так и опосредованным иммунными комплексами. Риск развития тромботической микроангиопатии на фоне использования химиотерапевтических препаратов у онкологических пациентов крайне высок. Возникновение этого грозного осложнения на фоне общей иммуносупрессии в условиях инфекции COVID-19 обуславливает выделение данного контингента пациентов в группу высокого риска [52]. На фоне химиотерапии при COVID-19 у пациентов в 3 раза быстрее наступают жизнеугрожающие, в том числе и тромботические, осложнения [53]. В исследованиях показаны не только патогенетическая роль АФА в развитии тромботических осложнений у онкологических больных, но и патогенетическая связь заболеваний, связанных с циркуляцией антифосфолипидных антител (например, осложнения беременности), с последующим выявлением злокачественных новообразований [54].

Профилактика и терапия тромботических осложнений у пациентов с COVID-19

Для терапевтических стационаров рекомендуется использовать шкалу PADUA, для хирургических и травматологических пациентов — шкалу CAPRNI у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [55]. Для выработки адекватной стратегии тромбопрофилактики и антикоагулянтной терапии следует учитывать результаты лабораторных методов оценки системы гемостаза и известные факторы риска развития кровотечений. Мониторингу подлежат такие показатели гемостазиограммы, как активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, D-димер, а также общий анализ крови [17]. В исследовании, проведенном Gerotziafas et al., было показано, что повышение концентрации фибриногена (OR = 9,50; 95% CI:2.23-40.54) и D-димера (OR = 7,65; 95% CI:2.67-21.87), а также снижение количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/L$ (OR = 7,60; 95% CI:1.55-37.35) являются предикторами тяжелого течения COVID-19. Дефицит антитромбина III (OR = 2,13; 95% CI: 1.18-3.85), удлинение ПВ (OR = 2,43; 95% CI:1.15-5.13), лейкоцитоз (OR = 1,86; 95% CI:1.04-3.33) и лимфопения менее $1,5 \times 10^9/L$ (OR = 3,37; CI:1.58-7.21) также оказались диагностически важными в оценке прогноза [44].

Пациентам с повышенным риском тромбозов исследование следует дополнить исключением генетической тромбофилии (мутация V Лейден, протромбина, дефицит протеинов C, S, антипротромбина), генетической и приобретенной гипергомоцистеинемии, АФС (волчаночный антикоагулянт, АФА, антикардиолипидные антитела, антитела к бета-2-гликопротеину 1), ТМА (активность ADAMTS-13), концентрацией ферритина.

D-димер

Постепенное повышение концентрации D-димера у пациентов с пневмонией является естественным процессом на фоне нарастающих реакций воспаления, при этом резкое его повышение с одномоментным развитием дыхательной недостаточности свидетельствует об утяжелении течения заболевания, а также, вероятно, о присоединении тромбоза [56]. Исследования, проведенные китайскими учеными во время пандемии COVID-19, показали, что уровень D-димера имеет прогностическое значение и является важным маркером эффективности

терапии [2]. В исследование Tang et al. вошли 183 пациента (85 женщин и 98 мужчин); их средний возраст составил 54,1 года (от 14 до 94 лет); 41,0% пациентов имели хронические заболевания, включая сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и дыхательной системы, злокачественные опухоли, хронические заболевания почек и печени и др. У пациентов с COVID-19, скончавшихся впоследствии, показатели D-димера и ПДФ были значительно повышены, ПВ и АЧТВ удлинены по сравнению с теми, кто выздоровел на фоне проводимой терапии. При норме менее 0,5 мг/мл в группе выживших средний показатель D-димера составил 0,61 (0,35–1,29), в группе летальных случаев — 2,12 (0,77–5,27) ($p < 0,001$).

Протромбиновое время

В исследовании Tang et al. было показано, что при нормальных значениях ПВ 11,5–14,5 с у пациентов с плохим прогнозом оно составило 14,4–16,3 с, с благоприятным прогнозом — 13,0–14,3 с. Значительное удлинение времени было отмечено у пациентов в крайне тяжелом состоянии. Важный аспект — оценка именно протромбинового времени, а не МНО (международного нормализованного отношения), как это принято во многих центрах [2].

Количество тромбоцитов

Тромбоцитопения — один из маркеров тяжести септического процесса. Метаанализ девяти исследований с участием около 400 пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что количество тромбоцитов у таких пациентов достоверно ниже (среднее количество тромбоцитов — $31 \times 10^9/L$; 95% CI, от -35 до $-29 \times 10^9/L$), при этом выраженность тромбоцитопении соответствовала тяжести состояния и прогнозу течения [57].

Фибриноген

В исследовании Tang et al. было показано, что ДВС-синдром у пациентов с COVID-19, умерших впоследствии, развивался на 4-й день от начала заболевания в 71,4% случаев и только в 0,6% случаев — у выживших пациентов [2]. Концентрация фибриногена как маркера ДВС-синдрома у пациентов с неблагоприятным прогнозом снижалась с 10-го по 14-й день от начала заболевания. Это указывает на важность мониторинга фибриногена у тяжелых пациентов.

Также было показано выраженное снижение концентрации антитромбина у пациентов с плохим прогнозом, однако мониторинг этого показателя доступен далеко не каждой лаборатории. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании Wang et al., в которое вошли 442 пациента, концентрация АТIII составила 89 (82,1–97,5 мкг/л) в группе выживших при тяжелом течении COVID-19 и 79,60 (70,03–88,48 мкг/л) в группе летальных исходов ($p < 0,001$) [58].

Учитывая, что лечение легкой и умеренной степени тяжести пациентов с COVID-19 происходит амбулаторно, необходимо выявлять степени риска для проведения соответствующей тромбопрофилактики в амбулаторных условиях [59]. Публикации последних дней говорят о резком увеличении доли пациентов в самоизоляции с обширными инсультами на фоне COVID-19, возраст которых не достигает 50 лет. Oxley T.J. et al. сообщил о пяти случаях ишемического инсульта среди амбулаторных пациентов с COVID-19 моложе 50 лет. Терапия COVID-19 в амбулаторных условиях проводится в условиях самоизоляции, гиподинамии, что само по себе увеличивает риск развития тромботических осложнений.

При отсутствии других факторов риска рекомендации могут ограничиваться правильным режимом водной нагрузки и физической активности. У пациентов среднего или высокого риска развития тромбозов хирургического или терапевтического профиля, находящихся дома, следует использовать соответствующие шкалы оценки рисков и низкомолекулярные гепарины.

Первой линией профилактики и терапии является использование низкомолекулярных гепаринов — эноксапарина, надропарина подкожно ежедневно. Доза рассчитывается в зависимости от веса, факторов риска и данных лабораторных обследований. Учитывая преимущественное выведение препарата почками, на фоне терапии необходимо мониторировать функцию почек, у пациентов с почечной недостаточностью препараты следует применять с осторожностью, под контролем анти-Ха-активности. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [60] возможно применять нефракционированный гепарин подкожно под контролем АЧТВ (1,5–2,5-кратное увеличение показателя по сравнению с базовым уровнем), анти-Ха-активности (0,6–1,0 МЕ/мл) и количества тромбоцитов.

Как известно, у пациентов с сепсисом полиорганная недостаточность развивается чаще на фоне коагулопатии, а подавление генерации тромбина эффективно снижает смертность [60]. Гепаринотерапия значительно улучшает прогноз у тяжелых пациентов с присоединившейся коагулопатией [8, 61]. Низкомолекулярные гепарины обладают противовоспалительным эффектом, что важно в условиях терапии COVID-19 [1, 62]. Эффективность низкомолекулярных гепаринов при вирусных инфекциях связана с их эндотелиопротективными и противовоспалительными свойствами. В экспериментах на животных гепарины уменьшают аккумуляцию лейкоцитов в мозге [63, 64] и легких при воспалении. У человека НМГ оказывают положительное влияние на течение энтероколитов [65], артритов, ринитов [66] и бронхиальной астмы [67]. При этом противовоспалительный ответ не связан с антикоагулянтным [68]. Низкомолекулярные гепарины подавляют активность лейкоцитов [69] и моноцитов, снижают синтез провоспалительных цитокинов, подавляют экспрессию молекул адгезии, экспрессию TF активированным эндотелием за счет стимулирования высвобождения TFPI и обладают антикомплементарным действием [70]. НМГ подавляют экспрессию ФНО-L — одного из самых сильных провоспалительных цитокинов [71]. При развитии воспалительной реакции лейкоциты, связываясь с эндотелием, сначала образуют непрочную обратимую связь с P-селектином. Затем под действием провоспалительных цитокинов происходит вторичная активация рецепторов адгезии, что обеспечивает прочное связывание с ними лейкоцитов. Низкомолекулярные гепарины способны подавлять адгезию лейкоцитов к эндотелию как на первом, так и втором этапах и вызывать нарушение регуляции экспрессии P- и E-селектинов за счет подавления ФНО-L — их основного активатора. Низкомолекулярные гепарины также могут непосредственно подавлять молекулы адгезии путем непосредственного связывания их олигосахаридов с P- и L-селектинами [72]. Антицитокиновое действие низкомолекулярных гепаринов (способность снижать секрецию ФНО-L, ИЛ-1В, ИЛ-6 и др.) также способствует снижению секреции тканевого фактора эндотелием [69].

Применение гепаринов может осложниться развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении. У пациентов с высоким риском развития гепарин-индуци-

рованной тромбоцитопении, согласно рекомендациям Американской ассоциации гематологов 2018 г., следует использовать такие антикоагулянты, как данапароид, агратробан или бивалирудин [71]. Тромбопрофилактика в условиях отделения интенсивной терапии проводится низкомолекулярными гепаринами с длинными полисахаридными цепями, такими как тинзапарин или дальтепарин. Эти препараты можно использовать даже при клиренсе креатинина 20–30 мл/мин [73].

Согласно опубликованным данным, у пациентов с факторами риска 80–100 мг эноксапарина использовали ежедневно (не 40 мг), в ряде госпиталей Италии использовались даже большие дозы НМГ низкомолекулярных гепаринов, а также полные лечебные дозы нефракционированного гепарина [74]. Правда, стоит отметить, что при использовании больших доз антикоагулянтов были отмечены и профузные кровотечения. У пациентов с тяжелым течением заболевания и высоким риском кровотечений возможно проводить любые виды компрессии нижних конечностей с целью механической профилактики тромботических осложнений. Механическая профилактика должна осуществляться весь период пребывания в отделении интенсивной терапии, однако при снижении риска кровотечений следует начинать фармакологическую профилактику [75].

Тромбопрофилактика у беременных на фоне COVID-19 при наличии сопутствующих рисков также должна проводиться с использованием эластической компрессии ног. Использование препаратов следует продолжать минимум 6–8 нед после родов.

Заключение

Результаты анализа смертей от COVID-19 показали, что ведущей причиной являются тромботические осложнения. Уже доказаны основные звенья патогенеза заболевания, выявлены основные участники. На данный момент нет сомнений, что под воздействием вируса запускаются древнейшие универсальные механизмы, приводящие в финале к развитию ДВС на фоне сепсиса. Даже на фоне лечения септический шок в 20–50% случаев приводит к смерти.

У пациентов в крайне тяжелом состоянии с COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром легких, септический шок и ДВС-синдром развиваются очень быстро, что свидетельствует о лавинообразном нарастании и усилении патологических нарушений в системе гемостаза, неконтролируемой активации воспаления с развитием так называемого цитокинового шторма и системы комплемента, что в итоге приводит к блокаде микроциркуляции и тяжелой полиорганной недостаточности.

Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) рекомендует определять уровни D-димера, ПВ, фибриногена и количество тромбоцитов у всех пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Следует использовать препараты низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия) в профилактической дозе у нетяжелых пациентов с COVID-19 без факторов риска тромбозов, в том числе проходящих терапию в условиях самоизоляции на дому. При наличии факторов риска необходимы оценка системы гемостаза и назначение терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов под контролем концентрации D-димера в крови. В ряде случаев стоит провести расширенное обследование системы гемостаза для уточнения непознанных дефектов в ней. Все перечисленные меры необходимы для улучшения исходов COVID-19.

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. А.Д. Макария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова, В.И. Цибизова, А.С. Шкода, Э. Грандоне, И. Элалами, Д. Риццо, Ж.-К. Грис, С. Шульман, Б. Бреннер — поиск литературы, анализ данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- 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: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- 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: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047430>.
- Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102536. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536>.
- McGonagle D, O'Donnell JS, 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: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- Magro C, Mulvey JJ, 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. *Trans Res*. 2020;220:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89–95. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694995>.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv*. 2020. (In Print). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059626>.
- Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NET-work in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Advances in Biological Regulation*. 2020:100741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100741>.

11. Stakos D, Skendros P, Konstantinides S, Ritis K. Traps N'Clots: NET-Mediated Thrombosis and Related Diseases. *Thromb Haemost.* 2020;120(3):373–383. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402731>.
12. Kambas K, Mitroulis I, Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis —the journey of TF through NETs. *Front Immunol.* 2012;3:385. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00385>.
13. He Y, Yang F-Y, Sun E-W. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(13):1513–1519. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.235122>.
14. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2013. P. 559–566.
15. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
16. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA.* 1993;270:975–979.
17. Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, Tretyakova M, Slukhanchuk E, Elalamy I, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and the significance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14;2. doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.
18. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020; 9(6):102538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>.
19. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
20. Cao W, Krishnaswamy S, Camire RM, Lenting PJ, Zheng XL. Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS-13. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(21):7416–7421. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0801735105>.
21. Hyun J, Kim HK, Kim J-E, Lim M-G, Jung JS, Park S, et al. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2009;124(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.11.020>.
22. Schwameis M, Schörghofer C, Assinger A, Steiner MM, Jilma B. Von VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost.* 2015;113(4):708–718. doi: <https://doi.org/10.1160/th14-09-0731>.
23. Bitsadze VO, Khizroeva J, Makatsariya AD. The acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with recurrent cerebral circulation disorders, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. *Case Reports in Perinatal Medicine.* 2017;6. doi: <https://doi.org/10.1515/crpm-2017-0023>.
24. Katneni UK, Alexaki A, Hunt R, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Consumptive Coagulopathy and Thrombosis during severe COVID-19 infection: Potential Involvement of VWF/ADAMTS-13. 2020. InPress. doi: <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0385.v2>.
25. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438. doi: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30145-9).
26. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS-13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res.* 2020;192:174–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.032>.
27. Makatsariya A, Slukhanchuk E, Bitsadze V, Khizroeva J, Tretyakova M., Tsbizova V, et al. COVID-19, neutrophil extracellular traps and vascular complications in obstetric practice. 2020. *J Perinat Med.* 2020:000010151520200280. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0280>.
28. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>.
29. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14867>.
30. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(1):482. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0482-z>.
31. Yang Z, Shi J, He Z, Lü Y, Xu Q, Ye C, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ageing (Albany NY).* 2020;12:6037–6048. doi: <https://doi.org/10.18632/ageing.102999>.
32. Gavriliaki E, Chrysanthopoulou A, Sakellari I, Batsis I, Mal-louri D, Touloumenidou T, et al. Linking Complement activation, coagulation, and neutrophils in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Thromb Haemost.* 2019;119:1433–1440. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692721>.
33. Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):209–214. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1650-7>.
34. Ziegler TR, Judd SE, Ruff JH, McComsey GA, Eckard AR. Amino acid concentrations in HIV-infected youth compared to healthy controls and associations with CD4 counts and inflammation. *AIDS Research and Human retroviruses.* 2017;33:681–689.
35. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>.
36. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14854>.
37. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95–97.
38. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Far-away, so close! *Autoimmunity Reviews.* 2020;19(5):102523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
39. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–1347. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306841>.
40. Arora G, Kassir M, Jafferany M, Galadari H, Lotti T, Satolli F, et al. The COVID-19 Outbreak and Rheumatologic Skin Diseases. *Dermatol Ther.* 2020: e13357. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13357>.
41. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e102. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
42. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
43. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2211–2216. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2211>.

44. Gerotziafas G, Sergentanis TN, Voiriot G, Lassel L, Vandredon P, Papageorgiou L, et al. Derivation and Validation of a Predictive Score for Disease Worsening in Patients with COVID-19: The COMPASS-COVID-19 Prospective Observational Cohort Study. *SSRN Electronic Journal*. 2020;38. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3592640>.
45. Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, Lundberg F, Hovatta O, Westerlund E, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1965–1973. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14840>.
46. Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L, Coronado P, Llaneza P, Mendoza N, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020;137:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.04.019>.
47. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257–1266. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.41.10.1257>.
48. Mannerås-Holm L, Baghaei F, Holm G, Janson PO, Ohlsson C, Lönn M, et al. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):1068–1076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2279>.
49. Oral B, Mermi B, Dilek M, Alanoğlu G, Sütçü R. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(2):110–116. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590802549874>.
50. Макацария А.Д., Элалами И., Воробьев А.В., Бахтина А.С., Мэн М., Бицадзе В.О., и др. Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2019. — Т. 74. — № 5. — С. 323–332. [Makatsariya AD, Elalamy I, Vorobev AV, Bakhtina AS, Meng M, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Thrombotic microangiopathy in cancer patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(5):323–332. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1204>.
51. Воробьев А.В., Макацария А.Д., Бреннер Б. Синдром Труссо: забытое прошлое или актуальное настоящее? // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 2. — С. 27–34. [Vorobyev AV, Makatsariya AD, Brebber B. Trousseau's syndrome: the forgotten past or actual present? *Obstetrics and gynecology*. 2018;(2):27–34 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.27-34>.
52. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma registry and the BloodCenter of Wisconsin. *Am J Hematol*. 2015;90(5):406–410. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23960>.
53. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30096-6).
54. Gris J-C, Mousty È, Bouvier S, Ripart S, Cochery-Nouvelon È, Fabbro-Peray P, et al. Increased incidence of cancer in the follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome within the NOH-APS cohort. *Haematologica*. 2020;105(2):490–497. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.213991>.
55. 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. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>.
56. 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
57. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
58. Wang R, He M, Yue J, Bai L, Liu D, Huang Z, et al. CONUT score is associated with mortality in patients with COVID-19: a retrospective study in Wuhan. 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32889/v1>.
59. 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. *The Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
60. Crowther M, Lim W. *Use of low molecular weight heparins in patients with renal failure; time to re-evaluate our preconceptions*. Springer; 2016.
61. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
62. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437–444. doi: <https://doi.org/10.1160/th16-08-0620>.
63. Nagata K, Suto Y, Cognetti J, Browne KD, Kumasaka K, Johnson VE, et al. Early low-anticoagulant desulfated heparin after traumatic brain injury: Reduced brain edema and leukocyte mobilization is associated with improved watermaze learning ability weeks after injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):727–735. doi: <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000001819>.
64. Seeds E, Page C. Heparin inhibits allergen-induced eosinophil infiltration into guinea-pig lung via a mechanism unrelated to its anticoagulant activity. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(2):111–119. doi: <https://doi.org/10.1006/pupt.2000.0277>.
65. Evans R, Wong VS, Morris A, Rhodes J. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin — a report of 16 cases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1997;11:1037–1040. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00252.x>.
66. Vancheri C, Mastruzzo C, Armato F, Tomaselli V, Magri S, Pistorio MP, LaMicela M, D'Amico L, Crimi N. Intranasal heparin reduces eosinophil recruitment after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):703–708. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118785>.
67. Diamant Z, Timmers MC, Van der Veen H, Page CP, Van der Meer F, Sterk PJ. Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6):1790–1795. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665036>.
68. Lever R, Page CP. Novel drug development opportunities for heparin. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(2):140–148. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd724>.
69. Gori A, Pepe G, Attanasio M, Falciani M, Abbate R, Prisco D, et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999;81:589–593.
70. Bazargani F, Albrektsson A, Yahyapour N, Braide M. Low molecular weight heparin improves peritoneal ultrafiltration and blocks complement and coagulation. *Peritoneal Dialysis International*. 2005;25(4):394–404. doi: <https://doi.org/10.1177/089686080502500416>.
71. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2018;2(22):3360–3392. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>.

72. Wang L, Brown JR, Varki A, Esko JD. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;110:127–136. doi: <https://doi.org/10.1172/jci14996>.
73. Helfer H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(3):223–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00382-0>.
74. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;08:2060. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14860>.
75. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KE, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1305–1315. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816150>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макацария Александр Давидович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bld. 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **SPIN-код:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

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

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vikabits@mail.ru, **SPIN-код:** 5930-0859, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., профессор [*Jamilya H. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jamatotu@gmail.com, **SPIN-код:** 8225-4976, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент [*Maria V. Tretyakova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **SPIN-код:** 1463-0065, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Цибизова Валентина Ивановна, врач [*Valentina I. Tsibizova*, MD]; **e-mail:** tsibizova.v@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>

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

Грандоне Эльвира, д.м.н., профессор [*Grandone Elvira*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** grandoneelvira@gmail.com, **Scopus ID:** 7006391091, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [*Elalamy Ismail*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ismail.elalamy@aphp.fr, **Scopus ID:** 7003652413, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Риццо Джузеппе, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **Scopus ID:** 7102724281, **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, **Scopus ID:** 7005114260, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

Шульман Сэм, д.м.н., профессор [*Schulman Sam*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** schulms@mcmaster.ca, **Scopus ID:** 55792310000, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8512-9043>

Бреннер Бенджамин, д.м.н., профессор [*Brenner Benjamin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** b_brenner@rambam.health.gov.il