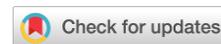


А.Д. Макацария<sup>1</sup>, Е.В. Слуханчук<sup>1, 2</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>,  
 Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>, М.В. Третьякова<sup>1</sup>, А.С. Шкода<sup>3</sup>,  
 И. Элалами<sup>1, 4</sup>, Д. Ди Ренцо<sup>1, 5</sup>, Д. Риццо<sup>1, 6</sup>,  
 Н.В. Пятигорская<sup>1</sup>, А.Г. Солопова<sup>1</sup>, К.Н. Григорьева<sup>1</sup>, И.А. Накаидзе<sup>1</sup>, Д.В. Митрюк<sup>7</sup>



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

<sup>2</sup> Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медицинский университет Сорбонна, Университетский госпиталь Тенон, Париж, Франция

<sup>5</sup> Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Перуджи, Италия

<sup>6</sup> Отделение матери и плода Римского университета Тор Вергата, Рим, Италия

<sup>7</sup> Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемишану, Кишинев, Молдова

## Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) — вирусная инфекция, при тяжелом течении приводящая к развитию цитокинового шторма, системного воспалительного ответа, коагулопатии. В отличие от других сепсис-ассоциированных состояний диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), ковид-ассоциированная коагулопатия реализуется преимущественно в тромбозы. Исследователи во всем мире в настоящее время разрабатывают адекватные подходы к диагностике, мониторингу и антикоагулянтной терапии для безопасного и эффективного ведения пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Необходимость разработки лабораторного мониторинга обусловлена тем, что у 20% пациентов имеются выраженные изменения показателей гемостаза, при этом у пациентов с тяжелой формой заболевания они присутствуют в 100% случаев. При летальных исходах COVID-19 отмечается выраженное повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена. Таким образом, степень выраженности нарушений гемостаза имеет важное прогностическое значение. Антикоагулянтная терапия внесена в перечень всех рекомендаций как эффективное средство снижения летальности от COVID-19. По-прежнему открытым остаются вопросы рекомендуемых групп и доз антикоагулянтных препаратов. Подход к выбору антикоагулянта должен быть основан не только на факторах риска, особенностях течения заболевания, анамнеза, а также на пожеланиях пациента при длительной терапии на постгоспитальном этапе.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, COVID-19, тромбозы, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты

**Для цитирования:** Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Элалами И., Ди Ренцо Д., Риццо Д., Пятигорская Н.В., Солопова А.Г., Григорьева К.Н., Накаидзе И.А., Митрюк Д.В. Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021;76(3):268–278. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1551>

### Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 — инфекционное заболевание с широкой палитрой вариантов клинического течения — от бессимптомных форм до внезапной смерти. В процессе изучения течения заболевания учеными по всему миру была выявлена коагулопатия как одно из звеньев патологического процесса, особенно у пациентов с тяжелыми формами [1]. Анализ показал, что 20% пациентов имеют тяжелые нарушения гемостаза, у пациентов с тяжелой формой заболевания нарушения гемостаза присутствуют в 100%. Степень выраженности нарушений гемостаза имеет важное прогностическое значение [1]. Было показано также, что при летальных случаях COVID-19 в лабораторных показателях пациентов отмечалось выраженное повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена [2]. Таким образом, вопросы лабораторного мониторинга и адекватной тромбопрофилактики крайне важны в отношении развития тромботических осложнений в процессе терапии COVID-19.

### Эпидемиология тромбозов при COVID-19

В ранних исследованиях из Китая, Нидерландов, Франции и Италии была получена информация о высокой частоте венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19. При системном анализе 20 исследований A. Di Minno et al. продемонстрировали большой разброс частоты выявленного тромбоза (от 3,3 до 100%) [3]. Наибольшая частота выявлена в одном исследовании, основанном на данных аутопсии (100%-я тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)) [4], в другом эта частота составила 58% [5]. В девяти исследованиях пациенты были обследованы с использованием ультразвуковой оценки вен ног или компьютерной томографии легочных артерий, при этом частота диагностированных тромбозов составила от 15 до 85%. В 10 исследованиях оценивалась частота тромбозов глубоких вен на фоне тромбопрофилактики, при этом она составила от 8–69%. В 11 исследованиях, оценивающих частоту венозных тромбозов у реанимационных пациентов, она достигала 85%.

Одной из основных причин смерти тяжелых пациентов с COVID-19 является тромбоз. Фатальный тромбоз у ряда пациентов представлен ТЭЛА. D. Wichman et al. у 7 из 12 пациентов, умерших от COVID-19, выявили предшествующий недиагностированный тромбоз глубоких вен, в четырех случаях ответственный за развитие ТЭЛА [5]. Poissy et al. из Франции констатировали наличие ТЭЛА у 22 (21%) из 107 последовательно поступивших пациентов в отделение реанимации. Этот показатель в 3 раза превышает частоту ТЭЛА среди госпитализированных пациентов годом ранее (6,1%) [6].

Диффузные повреждения альвеол сопровождаются микротромбозом легких. Диффузный микротромбоз легких был выявлен швейцарскими учеными S. Lax et al. при проведении 11 аутопсий пациентов, умерших от COVID-19 [4].

Имеются данные о развитии при COVID-19 и артериальных тромбозов, инсультов и инфарктов. При этом наиболее часто отмечался именно цереброваскулярный тромбоз [7]. Кроме того, в литературе описаны атипичные венозные и артериальные тромбозы: тромбоз венозных синусов [8], мезентериальный артериальный и венозный тромбозы [9], тромбоз аортальных графтов [10].

### Патогенез тромбозов при COVID-19 и лабораторные характеристики

COVID-19 сопутствует протромботическое состояние, сопряженное с высоким уровнем летальности среди госпитализированных пациентов. SARS-CoV-2 использует рецептор к АПФ2 (ангиотензин-превращающий фер-

мент 2) для транспорта внутрь клеток различных органов (пневмоциты альвеолярного эпителия, эпителий почечных канальцев, гепатоциты, энтероциты, кардиомиоциты), а также в эндотелий.

Сама вирусная инфекция и вызванный ею каскад реакций приводят к развитию:

- модуляции иммунного ответа;
- активации провоспалительных цитокинов, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и апоптозу [11];
- ДВС-синдрома;
- тромботической микроангиопатии;
- полиорганной дисфункции.

Результатом эндотелиальной дисфункции является развитие вазоконстрикции, воспаления и гиперкоагуляционного состояния. Протромботическое состояние пациентов, клинически проявляемое как артериальными, так и венозными тромбозами, оценивается рядом гемостазиологических показателей, основным из которых является D-димер. Высокие показатели концентрации D-димера коррелируют с повышенной летальностью [12–14].

Несмотря на то что этот процесс не уникален для вируса SARS-CoV-2, системные коагулопатии, наблюдаемые у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, имеют характерные признаки, такие как повышение концентрации D-димера, особенно у тяжелых пациентов, и корреляция этого показателя с частотой летальных исходов. При этом отмечаются умеренное удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ) и снижение количества тромбоцитов, которые не могут служить предикторами тяжести состояния [15].

A.D. Makatsariya<sup>1</sup>, E.V. Slukhanchuk<sup>1, 2</sup>, V.O. Bitsadze<sup>1</sup>, J.Kh. Khizroeva<sup>1</sup>,  
M.V. Tretyakova<sup>1</sup>, A.S. Shkoda<sup>3</sup>, I. Elalamy<sup>1, 4</sup>, G. Di Renzo<sup>1, 5</sup>, G. Rizzo<sup>1, 6</sup>, N.V. Pyatigorskaya<sup>1</sup>,  
A.G. Solopova<sup>1</sup>, K.N. Grigoreva<sup>1</sup>, I.A. Nakaidze<sup>1</sup>, D.V. Mitryuk<sup>7</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Department of Thrombosis Center, Tenon University Hospital, Medicine Sorbonne University, Paris, France

<sup>5</sup> Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

<sup>6</sup> Maternal Fetal Medicine Department of Ospedale Cristo Re Roma,

University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

<sup>7</sup> State Medical and Pharmaceutical University named after Nicolae Testemitanu, Chisinau, Moldova

## The Effect of Various Types of Anticoagulant Therapy on the Reduction of Mortality in COVID-19

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection that, in severe course, leads to the development of a cytokine storm, systemic inflammatory response and coagulopathy. Unlike other sepsis-associated disseminated intravascular coagulopathy, COVID-19 induced coagulopathy is realized mainly in thrombosis. Researchers around the world are currently developing adequate diagnostic, monitoring and anticoagulant therapy approaches to safely and effectively manage patients with severe COVID-19. The need to develop laboratory monitoring is due to the fact that 20% of patients have changes in hemostasis indicators, while in patients with a severe form of the disease, they are present in 100% of cases. In case of deaths from COVID-19, there is an increase in the concentration of D-dimer and fibrinogen degradation products. Thus, the severity of hemostasis disorders has an important prognostic value. Anticoagulant therapy is included in the list of all recommendations as an effective means of reducing mortality from COVID-19. The questions of the recommended groups and doses of anticoagulant drugs are still open. The approach to the choice of an anticoagulant should be based not only on risk factors, characteristics of the course of the disease, anamnesis, but also on the wishes of the patient during long-term therapy at the post-hospital stage.*

**Keywords:** anticoagulants, COVID-19, thrombosis, low-molecular-weight heparin, direct-acting oral anticoagulants

**For citation:** Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Tretyakova MV, Shkoda AS, Elalamy I, Di Renzo G, Rizzo G, Pyatigorskaya NV, Solopova AG, Grigoreva KN, Nakaidze IA, Mitryuk DV. The Effect of Various Types of Anticoagulant Therapy on the Reduction of Mortality in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):268–278. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1551>

У пациентов с COVID-19 отмечается выраженное повышение концентрации фибриногена и продуктов его деградации [2]. Наряду с фибриногеном повышаются и другие провоспалительные маркеры, такие как прокальцитонин [16], С-реактивный белок и ферритин [16]. Концентрация фактора Виллебранда (ФВ) также растет, в некоторых случаях значительно [17]. Снижение концентрации ADAMTS13, отмечаемое у некоторых больных, связывают с развитием тромботической микроангиопатии [18]. Помимо вышеуказанных изменений, определяется активация комплемента как альтернативного, так и лектинового путей [19].

При взаимодействии SARS-CoV-2 с Toll-подобным рецептором происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора гранулоцитов, интерферона, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, интерлейкина (IL) 1–6, фактора эндотелиальной адгезии, макрофагального воспалительного белка 1 $\alpha$  [20]. Во всех случаях тяжелого течения COVID-19 отмечается цитокиновый шторм, приводящий к выраженной активации клеток эндотелия и прогрессированию тромбовоспалительного процесса.

В исследовании, проведенном С. Magro et al., было показано, что у пациентов с COVID-19 и тяжелой дыхательной недостаточностью имелись признаки системного прокоагулянтного состояния, такие как сетчатое ливедо — дерматологический симптом генерализованного микротромбоза, а также выраженное повышение концентрации D-димера. Гистологические и иммуногистохимические исследования кожи и легких выявили микрососудистые повреждения и тромбозы на фоне активации альтернативного (AP) и лектинового (LP) путей активации комплемента. Была выявлена совместная локализация SARS-CoV-2-специфических гликопротеинов с компонентами комплемента в легких и коже. Таким образом, исследование С. Magro et al. продемонстрировало, что у тяжелых пациентов с COVID-19 возникала катастрофическая комплемент-зависимая тромботическая микроангиопатия с длительной активацией AP и LP. При гистологическом исследовании были выявлены отложения комплексов комплемента C5b-9, C4d и MASP2 в микрососудах легких и кожи [19]. За формированием комплексов комплемента следовали процессы активации системы гемостаза с формированием фибриновых тромбов [21]. Процесс активации эндотелия сопровождается выбросом большого количества мультимеров ФВ, обладающих высокой тромбогенностью. Также за активацией эндотелия следует активация гемостаза, опосредованная тканевым фактором, постепенно развиваются коагулопатия, нарушения процессов фибринолиза и, как следствие, тяжелая полиорганная недостаточность на фоне ДВС-синдрома. Гистологические находки сочетались с нетипичной клинической картиной острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Тяжесть состояния пациентов объяснялась больше патологическими изменениями в капиллярах альвеол, тромботическим микрососудистым повреждением и в меньшей степени — вирусными цитопатическими или фибропролиферативными изменениями.

Повреждение эндотелия и активация системы комплемента при COVID-19 сопровождаются привлечением в очаг нейтрофилов. Гранулоцитопоз в костном мозге активируется инфекционными агентами, а также определенными цитокинами, после чего нейтрофилы поступают в кровь. Исследования показали, что нейтрофилия в тка-

нях легких у пациентов с COVID-19 сочетается с плохим прогнозом течения заболевания, сама по себе усиливая процессы активации комплемента [22]. После попадания в очаг нейтрофилы проходят процесс активации с участием микроокружения. Далее происходят дегрануляция с выделением содержимого гранул и фагоцитоз патогенов [23]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) представляют собой сети из внутриклеточной ДНК и внутриклеточных гранул, содержащих гистоны, которые нейтрофилы выбрасывают при активации (нетозе). Ранее считалось, что формирование NETs является финальным событием жизни нейтрофилов, позднее оказалось, что некоторые нейтрофилы сохраняются, становятся безъядерными и вызывают дальнейшее повреждение тканей. Сети хроматина в NETs разрушают альвеолярно-капиллярный барьер, повреждают эндотелий, нарушают целостность сосуда и способствуют кровоизлиянию [24]. Внеклеточные ловушки становятся каркасом для адгезии тромбоцитов и построения тромбов, они способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха-фактора. NETs, вырабатываемые в огромном количестве в условиях новой вирусной инфекции, способствуют повреждению эндотелия, активации тромбоцитов, развитию альвеолита и множеству других процессов, которые в итоге запускают внутрисосудистое свертывание. Формирование NETs и регуляция их выработки представляют собой патогенетический механизм развития таких тромботических аутоиммунных состояний, как антифосфолипидный синдром, гепарин-индуцированные тромбоцитопения/тромбоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, еще раз подтверждая важнейшую роль нейтрофилов в иммунотромбозе [25].

Активация системы свертывания крови — основное событие, приводящее к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле. Массивные отложения фибрина в ответ на внедрение инфекции являются следствием не только внутрисосудистого свертывания крови, но и гипофибринолиза в результате как потребления естественных антикоагулянтов, так и наличия предрасполагающих скрытых или явных дефектов системы гемостаза, сопутствующих заболеваний и пр. Нарушения микроциркуляции приводят к затрудненной перфузии органов и формированию полиорганной недостаточности при прогрессировании нарушений в системе гемостаза. ДВС-синдром — неотъемлемая часть патогенеза шоковых состояний, в первую очередь септического шока [26].

Активация эндотелия сопровождается выбросом большого количества мультимеров ФВ, обладающих высокой тромбогенностью. Мультимеры ФВ имеют огромный потенциал связывания с тромбоцитами, высокотромбогенны и подвергаются ферментному разрушению на более мелкие фрагменты с меньшей тромбогенностью до попадания в кровотоки. Резка мультимеров происходит при участии ADAMTS13-протеаз (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13) из семейства металлопротеиназ. Этот процесс активируют тромбоциты и фактор VIII [27]. Избыток мультимеров ФВ не только характерен для первичных тромботических микроангиопатий, но и является важным прогностическим маркером тяжелых воспалительных процессов [28].

Как показали исследования, развитию тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 способствует и появление антифосфолипидных антител. Циркуляция антифосфолипидных антител, характерная для антифосфолипидного синдрома, возможна также на фоне по-

вреждения эндотелия при тяжелом течении вирусной инфекции. Антифосфолипидные антитела влияют на все звенья системы гемостаза, смещая равновесие в сторону прокоагулянтного потенциала. Их влияние распространяется на функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринолиза, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия. Антифосфолипидные антитела обладают также и нетромбогенными эффектами, такими как индукция апоптоза, нарушение баланса Th1/Th2, активация и отложение комплексов комплемента, активация нейтрофилов, моноцитов, гиперпродукция TNF-альфа, хемокинов и т.д. [29].

Антифосфолипидные антитела могут приводить к функциональному дефициту ADAMTS-13, являясь нейтрализующими антителами. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 на фоне массивной циркуляции антифосфолипидных антител приводит к развитию угрожающих жизни тромбозов и полиорганной недостаточности.

### Модели оценки факторов риска тромбоза у пациентов с COVID-19

Для оценки риска тромбоза у пациентов с COVID-19 могут быть использованы шкалы оценки риска. Так, например, при оценке рисков по шкалам Geneva [30] и PADUA [31] все пациенты с COVID-19 будут отнесены к группе высокого риска, требующей начала тромбопрофилактики. При использовании шкалы IMPROVEDD [32] пациентами высокого риска будут являться только реанимационные больные. Повышают степень риска пациентов дополнительные факторы, такие как возраст старше 60 лет (Geneva, IMPROVE и IMPROVEDD) или индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> (Geneva, PADUA). В опубликованном консенсусе по оценке риска тромбозов у пациентов с COVID-19 было предложено использовать шкалы PADUA и IMPROVE [33] для оценки риска развития тромбозов у пациентов с легкой и средней тяжести течением заболевания. Всех госпитализированных пациентов следует относить к группе высокого риска [34] (табл. 1).

### Эффект от использования антикоагулянтов при COVID-19

Частота тромбоэмболических осложнений среди реанимационных больных с COVID-19 достигает 69% [36–38]. Антикоагулянтная терапия внесена в перечень всех

рекомендаций как потенциально эффективное средство снижения летальности от COVID-19.

Однако по-прежнему обсуждаются рекомендуемые дозы, а также группы антикоагулянтных препаратов: необходимы ли терапевтические дозы или достаточно тромбопрофилактики; возможно ли использование пероральных антикоагулянтов или необходимы парентеральные формы.

Ранние исследования в области COVID-19 The Shanghai Clinical Treatment Expert Group уже показали эффективность использования антикоагулянтов в лечении тяжелых пациентов [39]. В исследовании J. Llitjos не было выявлено разницы в клинической эффективности применения профилактических (1 летальный случай из 8 пациентов) и лечебных (2 летальных случая из 18 пациентов) доз антикоагулянтов, однако ввиду небольшого количества участников результаты нельзя считать информативными [38]. Результаты исследования J. Thachil свидетельствуют о необходимости подбора терапевтических доз антикоагулянтов на основании показателей D-димера [40]. Частота развития осложнений в виде кровотечений одинакова у пациентов, использующих как терапевтические, так и профилактические дозы антикоагулянтов [41].

### Гепарины

**Нефракционированные гепарины.** Гепарин, получаемый на фармакологических производствах преимущественно путем экстракции из животных тканей (слизистой свиньи), содержит смесь молекул гепарина с различным молекулярным весом и носит название «нефракционированный гепарин» (НФГ). НФГ и низкомолекулярные гепарины (НМГ) — эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия являются наиболее часто применяемыми парентеральными антикоагулянтами [42].

Гепарин относится к классу гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ — группа полисахаридов, состоящих из повторяющихся дисахаридных последовательностей. К этой группе относятся также и такие вещества, как гепаран сульфат (ГС), хондроитин сульфат и др.

Антикоагулянтный эффект гепарина основан на взаимодействии между плазменным ингибитором сериновых протеиназ антитромбином (АТ) и тромбином или фактором ха (FXa). Взаимодействуя с АТ, гепарин также способен подавлять факторы VIIa, IXa, XIa и каликреин. Связываясь в определенном участке с АТ, гепарин облегчает взаимодействие его с тромбином или FXa. Этот участок называется пентасахаридной последовательностью. Кроме того, АТ сам претерпевает конформаци-

271

Таблица 1. Сравнительная характеристика шкал оценки риска тромбозов для пациентов с COVID-19 [35]

Geneva [30]	Padua [31]	IMPROVE [33]	IMPROVEDD [32]
Гиперкоагуляция — 2 балла	Ограничение подвижности (3 дня) — 3 балла	Иммобилизация более 1 дня — 1 балл	Иммобилизация более 1 дня — 1 балл
Дыхательная недостаточность — 2 балла	Сердечная/легочная недостаточность — 1 балл	Пребывание в общей или кардиореанимации — 1 балл	Пребывание в общей или кардиореанимации — 1 балл
Острая инфекция — 2 балла	Острая инфекция или ревматологические нарушения — 1 балл		D-димер более 2 норм
Иммобилизация (активность менее 30 мин в день) — 1 балл			
Сумма баллов — 7	Сумма баллов — 5	Сумма баллов — 2	Сумма баллов — 2 + D-димер
Высокий риск ≥ 3	Высокий риск ≥ 4	Низкий риск 0–2 балла	Высокий риск

онные изменения после связывания с гепарином. Эти изменения в 2 раза повышают его сродство к тромбину и в 100 раз — к FXa [43]. Противотромботический эффект гепарина также обусловлен неантикоагулянтными свойствами: усилением выделения ингибитора пути тканевого фактора (ТФPI); влиянием на фибринолитическую активность; связыванием с хемокинами и цитокинами; активацией факторов роста.

Гепарин — успешно используемый с 1980-х годов антикоагулянт, обладающий известными и обратимыми побочными эффектами. Наличие эффективного антидота делает использование гепарина безопасным.

Гликозаминогликаны находятся в большинстве клеток млекопитающих, и именно они используются *Sogonaviidae* для проникновения внутрь клетки и связывания спайк-белка с цепями гепарансульфата в протеогликанах. Ранее уже было показано, что гепарин ингибирует SARS-ассоциированное проникновение в клетку коронавируса штамма HRS1 путем замещения поверхностных протеогликанов [44].

В недавнем исследовании продемонстрировано, что гепарин способен подавлять инвазию SARS-CoV-2 дозозависимо в концентрациях 6,25–200 мг/мл<sup>-1</sup>. Это дает возможность рассматривать гепарин как важный препарат в области профилактики, а также по-новому взглянуть на данный вид макромолекул в связи с их противовирусным действием [45].

Гепарин препятствует проникновению в клетку SARS-CoV-2 через АПФ-рецепторы, блокируя спайк-белок вируса [46].

Продолжаются исследования в области противовоспалительных эффектов гепаринов. Как предполагает F. Belen-Apak, гепарин оказывает непосредственное воздействие на вирус, блокируя протеазы хозяина [47]. Гепарины также могут препятствовать нарастанию выраженности цитокинового шторма, который имеет место при COVID-19 [48]. Имеются также данные о том, что активация X-фактора способствует прогрессированию воспалительных реакций [49].

Противовоспалительные механизмы действия гепарина и его производных можно условно разделить на две группы: взаимодействие с растворимыми лигандами плазмы (хемокинами, цитокинами, белками комплекса) и взаимодействие с рецепторами и молекулами на поверхности клеток. Способствуя подавлению активации тромбина антитромбином, гепарин оказывает влияние и на мишени тромбина, такие как активированный рецептор протеазы-1 (protease activated receptor-1, PAR-1). PAR-рецепторы являются участниками провоспалительного ответа. Таким образом, гепарин подавляет воспалительный ответ одновременно с антикоагуляцией.

Гепарин оказывает влияние на все этапы миграции и экстравазации лейкоцитов. Противовоспалительные эффекты гепарина осуществляются через блокаду селектина, подавление генерации тромбина и брадикинина, связывание провоспалительных цитокинов [50].

Для мониторинга гепаринотерапии стандартно используется показатель АЧТВ. Однако у пациентов с COVID-19 значительное влияние на этот показатель могут оказывать высокие концентрации фактора VIII и фибриногена, а также присутствие волчаночного антикоагулянта [51]. Таким образом, к мониторингу дозы гепарина имеет смысл добавлять оценку анти-X-активности [52].

**Низкомолекулярные гепарины.** С целью снижения риска кровотечения при использовании НФГ путем фраг-

ментации химическим и ферментативным путями были созданы новые гепарины — низкомолекулярные (НМГ). В настоящее время существует много видов НМГ, различных производителей и созданных разными методами, что обуславливает отличия в биологической активности этих препаратов. Изменение структуры молекулы гепарина, уменьшение молекулярной массы почти в 3 раза повлекли и изменения в фармакокинетике и фармакодинамике. НМГ имеют ряд преимуществ перед НФГ, обладая большей биодоступностью, лучшим расчетом дозы, а также меньшим количеством побочных реакций. Для НМГ характерны больший период полужизни, меньшая степень связывания с белками, меньшее сродство к ФВ, превалирование почечного клиренса над клеточным, меньшая длительность связывания с клетками эндотелия (и соответственно в 2–4 раза более длительная циркуляция в плазме крови).

Большинство проведенных исследований, касающихся противотромботической профилактики и терапии у пациентов с COVID-19, оценивали эффективность НМГ. Было показано, что антикоагулянтная терапия обладает не только прямым антитромботическим эффектом, но и противовирусным, так как гепарин нарушает связывание вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [42]. У пациентов со значительным повышением уровня D-димера (более чем в 6 раз выше верхней границы нормы) было обнаружено снижение смертности при использовании гепарина примерно на 20% (32,8 против 52,4%) [39, 53].

Заметное повышение уровня D-димера может быть связано с интенсивным воспалением, стимулирующим фибринолиз в легких [54].

На основе модели иммунотромбоза, которая имеет двунаправленную связь между иммунной системой и выработкой тромбина, блокирование тромбина гепарином может ослабить воспалительную реакцию [55]. J. Li et al. в своем метаанализе пришли к выводу, что лечение НМГ в течение первых 7 дней от начала развития ОРДС снижает риск 7-дневной смертности на 48% и риск 28-дневной смертности — на 37%, а также значительно улучшает соотношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (особенно выражен этот эффект был в подгруппе, получающей высокие дозы НМГ ≥ 5000 единиц в день) [56]. Гепарин эффективен при сердечной недостаточности, развитии микрососудистых нарушений, так как ишемия субэндокардиального слоя приводит к потере его естественных антикоагулянтных свойств [57].

Использование гепарина уменьшает воспаление миокарда, что особенно важно у пациентов с SARS-CoV-2, так как у них высок риск инсульта и острого коронарного синдрома [58–60]. N. Tang et al. представили работу, в которую было включено 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19, из них 99 (22%) получили гепарин (в основном НМГ) в профилактических дозах. Уровень смертности на 28-й день был одинаков у всех пациентов вне зависимости от приема гепарина. Несмотря на это, если к пациентам применить шкалу сепсис-индуцированной коагулопатии, можно сделать вывод, что антикоагулянтная терапия НМГ была ассоциирована с лучшим прогнозом (40,0 против 64,2%, *p* = 0,029) [39, 53].

Таким образом, гепаринотерапия значительно улучшает прогноз у тяжелых пациентов с присоединившейся коагулопатией. НМГ обладает противовоспалительным эффектом, что важно в условиях терапии COVID-19 при резком повышении концентрации провоспалительных цитокинов.

По сравнению с НФГ, НМГ имеют неоспоримые преимущества у пациентов с COVID-19, а именно: их однократное в сутки введение, в связи с этим снижение количества контактов с пациентом и риска заражения персонала COVID-19; более предсказуемая фармакокинетика в связи с меньшим связыванием с белками плазмы, особенно белками острой фазы; меньший риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. В отличие от пероральных форм гепарины можно использовать у крайне тяжелых пациентов.

### Новые оральные антикоагулянты

До конца не ясно, все ли препараты, обладающие анти-Ха-активностью, оказывают противовоспалительное действие. По данным некоторых исследований, ривароксабан подавляет течение воспалительных реакций и апоптоз [61]. Согласно другому исследованию, апиксабан также снижает выраженность воспалительных реакций и улучшает выживаемость среди тяжелых пациентов с COVID-19 наряду с гепаринами [62].

Использование оральных антикоагулянтов целесообразно благодаря их меньшей зависимости от функции почек, меньшим рискам развития кровотечения и передачи инфекции в связи с непродолжительным контактом с медперсоналом по сравнению с использованием парентеральных препаратов. Однако большинство новых оральных антикоагулянтов (НОАК), в отличие от НМГ, обладают нежелательным взаимодействием с другими лекарственными веществами, например с противовирусными средствами, через влияние на Р-гликопротеин и микросомальный фермент CYP3A4 (табл. 2).

По сравнению с НФГ НОАК, такие как апиксабан, высокоэффективны, не нуждаются в лабораторном мониторинге, обладают меньшей вариабельностью фармакодинамики и фармакокинетики [64–66].

Исследования показали, что апиксабан также обладает противовоспалительными свойствами, как гепарин и НМГ, прежде всего за счет подавления продукции супероксида [64, 67]. В недавно проведенном исследовании было показано, что апиксабан — безопасное и эффективное лекарственное средство, выступающее альтернативой гепаринам в лечении тяжелых пациентов с COVID-19 [68].

### Фондапаринукс

Фондапаринукс представляет собой непрямого ингибитора фактора Ха для подкожного введения. Препарат используется в качестве профилактики венозных тромбозов [69]. В отличие от прямых оральных антикоагулянтов, он не вступает во взаимодействие с противовирусными препаратами, а значит, может быть кандидатом в препараты выбора у нетяжелых госпитализированных пациентов с COVID-19.

### Сулодексид

Сулодексид — сульфатированный полисахаридный комплекс, который получают из слизистой тонкой кишки свиней. Он состоит из гликозаминогикана (80%) и дерматансульфата (20%). Препарат обладает биологической доступностью как при парентеральном, так и пероральном приеме. При пероральном приеме сулодексид обуславливает минимальный риск развития кровотечений, а также сохраняет ряд важных эффектов на структуру и функцию клеток эндотелия и внеклеточный матрикс. К этим эффектам относят предотвращение повреждения и восстановление целостности сосудистой стенки, препятствие химическому, токсическому и метаболическому повреждению эндотелия, регуляцию взаимодействий эндотелия с клетками крови, подавление воспалительной и пролиферативной реакции микрососудов [70]. При пероральном приеме биодоступность препарата составляет 40%. Он значительно снижает концентрацию фибриногена и PAI-I (ингибитор активатора плазминогена-1), обладает эффектами антитромбина, безопасен при использовании у пациентов с почечной недостаточностью. Метаанализ показал, что использование сулодексида в сравнении с плацебо приводит к снижению смертности, частоты развития инфаркта миокарда и тромбоза глубоких вен без увеличения рисков кровотечения [63]. A. Gonzalez-Ochoa et al. показали, что при использовании сулодексида у пациентов с COVID-19 реже возникает необходимость госпитализации в стационар и кислородной поддержки, однако значительного влияния на показатель смертности выявлено не было [71].

### Аспирин

Иммунные нарушения и гиперкоагуляция — патофизиологические звенья вирусного сепсиса при COVID-19.

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия НОАК [63]

Базовая терапия при COVID-19	Антагонисты витамина К	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Глюкокортикоиды	Незначительное потенцирование	—	—	—	—
Лопивавир/ритонавир	Индукция CYP29. Снижение эффекта	Подавление Р-гликопротеина. Потенцирование эффекта	Подавление CYP3A4 и Р-гликопротеина, снижение дозы на 50%	Подавление CYP3A4 и Р-гликопротеина. Совместно не используются	Подавление Р-гликопротеина. Совместно не используются
Толицизумаб	—	—	Повышение экспрессии CYP3A4	—	—
Рибавирин	? Снижение абсорбции, снижение эффекта	—	—	—	—
Азитромицин	? Механизм потенцирования эффекта	Подавление Р-гликопротеина, незначительное потенцирование эффекта	—	—	Подавление Р-гликопротеина, снижение дозы до 30 мг

Тромбоциты являются одними из участников патогенеза сепсиса и тромбоза, а значит, и возможными мишенями в терапии осложнений [72, 73]. Помимо участия в реакциях тромбоза и гемостаза, тромбоциты обладают иммуномодуляторной активностью, включая про- и противовоспалительный ответ, например, при микробной инвазии. Взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами способствуют выделению цитокинов, активации эндотелия, формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек и др. [74]. Противовоспалительный эффект обеспечивается подавлением тромбоцитами макрофаг-зависимых реакций воспаления [75].

Аспирин подробно изучался у пациентов с ОРДС. Была доказана его эффективность в отношении остро поврежденного легкого как у реанимационных больных, так и на догоспитальном этапе [76, 77].

### Международные рекомендации по выбору антикоагулянтов при COVID-19

Международной ассоциацией по тромбозу и гемостазу (ISTH) было рекомендовано использование противотромботической профилактики у всех госпитализированных с COVID-19. Исключение составили пациенты с активным кровотечением и тромбоцитопенией [78].

К пациентам низкой степени риска тромботических осложнений с COVID-19 относят пациентов без известных факторов риска тромбозов, D-димер у которых повышен менее чем в 3 раза от нормы. У пациентов с нормальной массой тела рекомендовано использование препарата выбора — НМГ, например эноксапарина, в дозе 40 мг в сутки подкожно ежедневно. Для пациентов с ожирением, индекс массы тела (ИМТ) которых более 40, необходимо корректировать дозу [79]. При наличии у пациента почечной недостаточности доза НМГ должна снижаться (например, эноксапарин 30 мг подкожно ежедневно) либо следует использовать НФГ. При выраженных либо нестабильных нарушениях функции почек предпочтение следует отдавать подкожному введению НФГ. Для пациентов с ожирением и почечной недостаточностью возможно использовать повышенные дозы НФГ (например, подкожно каждые 8 ч по 75 тыс. Ед.) [80]. При стандартных дозах НМГ контроль анти-Ха-активности не проводится, однако он необходим у пациентов с ожирением. При этом оптимальным значением анти-Ха-активности является 0,2–0,5 Ед/мл при заборе крови через 4 ч после подкожного введения препарата [81]. В случаях когда у пациентов с почечной недостаточностью использование НФГ невозможно, методом выбора служит фондапаринукс — 2,5 мг подкожно ежедневно.

В группу со средней степенью риска следует отнести пациентов с более чем трехкратным повышением концентрации D-димера, рассчитанным средним уровнем риска по шкалам Каприни, IMPROVE и PADUA. Все пациенты с тяжелым течением COVID-19 в отсутствие других факторов риска должны быть отнесены, как минимум, к этой группе [82]. У пациентов со средним риском тромбозомболических осложнений рекомендуется использовать повышенные дозы НМГ (например, эноксапарин — 40 мг подкожно каждые 12 ч для пациентов с ИМТ менее 40 или 0,5 мг/кг подкожно ежедневно у пациентов с ожирением) [83]. У пациентов с почечной недостаточностью показано назначение НФГ в высоких дозах.

К группе высокого риска тромботических осложнений относят пациентов не только с наличием факторов риска, но и с повышением концентрации D-димера в 6 раз и более, а также с внезапным снижением сатурации, появлением необходимости в искусственной вентиляции легких (в отсутствие явных причин, например радиологических признаков увеличения площади поражения легких), присоединением органной недостаточности [84]. В случае высокого риска тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19 необходимо назначение терапевтических доз НМГ, таких как эноксапарин — 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч для пациентов с клиренсом креатинина выше 30 мл/мин или ежедневно при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин внутривенно подобранную дозу НФГ. На фоне использования НФГ по возможности необходимо оценивать анти-Ха-активность, так как на фоне COVID-19 АЧТВ у пациентов исходно повышен [85]. У пациентов с ожирением показано использование эноксапарина в дозе 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч при клиренсе креатинина выше 30 мл/мин с оценкой анти-Ха-активности (оптимально 0,6–1,0 Ед/мл) [42]. При одновременном повышенном риске кровотечения предпочтение отдается НФГ, так как он обладает меньшим временем полужизни и имеет легко обратимый эффект. Внутривенное введение НФГ имеет преимущества у пациентов, которые планируют инвазивные процедуры, у пациентов в крайне тяжелом состоянии, у которых высок риск развития почечной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на диализе. При наличии противопоказаний к использованию гепарина возможно применение фондапаринукса, подобранного строго по весу пациента [86]. У тяжелых пациентов с почечной недостаточностью при наличии противопоказаний к гепарину оправдано назначение внутривенно аргатробана [87] (табл 3.).

Важная тема — использование пациентами антикоагулянтов после выписки из стационара. Следует еще раз остановиться на необходимости тщательной оцен-

Таблица 3. Сравнительная оценка основных используемых антикоагулянтов у пациентов с COVID-19

Осложнения	НМГ	НФГ	НОАК
Пути и кратность приема	Однократно подкожно	Дважды в сутки подкожно	Однократно перорально
Риск ГИТ	Низкий	Высокий	Отсутствует
Предсказуемая фармакокинетика	+	– У тяжелых пациентов	+
Использование у крайне тяжелых больных	+	+	–
Взаимодействие с противовирусными препаратами	Нет	Нет	Есть
Противовоспалительный эффект	+	+	?

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; НОАК — новые оральные антикоагулянты; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

ки дополнительных маркеров риска тромбоза, таких как предполагаемый длительный период иммобилизации или ограниченная физическая активность во время карантина, лабораторные показатели (D-димер, С-реактивный белок, ферритин, лактат дегидрогеназа). В домашних условиях профилактика может продолжаться в виде использования как НМГ, так и НОАК, особенно при нежелании пациента использовать парентеральные формы препаратов. Длительность проведения профилактики в домашних условиях оценивается индивидуально, принимая во внимание риски кровотечений.

### Заключение

С момента возникновения пандемии новой коронавирусной инфекции до настоящего времени продолжают множественные исследования, касающиеся изучения как самого вируса, так и различных звеньев патогенеза заболевания, возможностей коррекции состояния и снижения летальности от COVID-19. Уже не требует доказательств тот факт, что все госпитализированные с COVID-19 пациенты находятся в зоне высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в антикоагулянтах. С целью персонализации рисков развития тромбозов у пациентов с COVID-19 разработаны шкалы оценки, которые необходимо использовать не только у госпитализированных пациентов, но и при проведении терапии в амбулаторных условиях с учетом дополнительных факторов риска. Выбор антикоагулянта проводится как на основании выявленных

факторов риска и других особенностей течения заболевания и анамнеза, а также с учетом пожеланий пациента о длительной терапии на постгоспитальном этапе в случаях, когда это допустимо.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ № 20-04-60274.

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

**Участие авторов.** А.Д. Макария — анализ и экспертная оценка информации статьи; Е.В. Слуханчук — системное изложение проблемы, систематизация и финальное редактирование обзора; В.О. Бицадзе — системное изложение проблемы; Д.Х. Хизроева — системное изложение проблемы; М.В. Третьякова — поиск публикаций по теме статьи; А.С. Шкода — поиск публикаций по теме статьи; И. Элалами — анализ и экспертная оценка информации статьи; Д. Ди Ренцо — анализ и экспертная оценка информации статьи; Д. Риццо — анализ и экспертная оценка информации статьи; Н.В. Пятигорская — написание текста рукописи; А.Г. Солопова — системное изложение проблемы; К.Н. Григорьева — написание текста рукописи; И.А. Накаидзе — написание текста рукописи; Д.В. Митрюк — написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи до публикации.

275

### ЛИТЕРАТУРА

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- 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>
- Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND (eds). *Maintaining Hemostasis and Preventing Thrombosis in COVID-19. Part I: COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2020.
- Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–277. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Rey JR, Caro-Codón J, Pineda DP, et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. *Revista Espanola de Cardiologia (English ed.)*. 2020;73(9):769. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.008>
- Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691. doi: [https://doi.org/10.12890/2020\\_001691](https://doi.org/10.12890/2020_001691)
- Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Brit J Haematol*. 2020;189(6):1053–1054. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16760>
- Giacomelli E, Dorigo W, Fargion A, et al. Acute thrombosis of an aortic prosthetic graft in a patient with severe COVID-19 — related pneumonia. *Ann Vasc Surg*. 2020;66:8–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.04.040>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995–2002. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematology*. 2020;7(9):e671–e678. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a

- retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
  18. Huisman A, Beun R, Sikma M, et al. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(5):e211–e212. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13244>
  19. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
  20. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869–889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
  21. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239–251. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003863>
  22. Yen Y-T, Liao F, Hsiao C-H, et al. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J Virol*. 2006;80(6):2684–2693. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006>
  23. Nicolás-Ávila JÁ, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*. 2017;46(1):15–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.012>
  24. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*. 2007;445(7125):319–323. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05495>
  25. 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>
  26. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA*. 1993;270(8):975–979.
  27. Cao W, Krishnaswamy S, Camire RM, et al. Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(21):7416–7421. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0801735105>
  28. Hyun J, Kim HK, Kim J-E, et al. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2009;124(1):75–79.
  29. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, 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>
  30. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):915–916. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01818.x>
  31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, 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>
  32. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-Dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open*. 2017;1(1):e56–e65. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603929>
  33. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001152. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001152>
  34. Zhai Z, Li C, Chen Y, 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>
  35. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1642–1653. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718532>
  36. Klok FA, Kruip M, Van Der Meer N, 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>
  37. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
  38. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
  39. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
  40. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1020–1022. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
  41. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
  42. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e24S–e43S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2291>
  43. Quinsey NS, Whisstock JC, Le Bonniec B, et al. Molecular determinants of the mechanism underlying acceleration of the interaction between antithrombin and factor Xa by heparin pentasaccharide. *J Biol Chem*. 2002;277(18):15971–15978. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M108131200>
  44. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(3):413–418. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1003.030683>
  45. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, et al. Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the surface protein (spike) S1 receptor binding domain with heparin. *bioRxiv*. 2020:2020.04.28.066761. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.066761>
  46. Liu J, Li J, Arnold K, et al. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):518–523. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12353>
  47. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses*. 2020:109743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
  48. Allen KS, Sawheny E, Kinasevitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit Care Med*. 2015;4(2):105–115. doi: <https://doi.org/10.5492/wjccm.v4.i2.105>
  49. Papadaki S, Tselepis AD. Nonhemostatic activities of factor Xa: are there pleiotropic effects of anti-FXa direct oral anticoagulants? *Angiology*. 2019;70(10):896–907. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319719840861>
  50. Belen-Apak F, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibi-

- tion of host cell proteases? *Med Hypotheses*. 2020;142:109743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
51. Bowles L, Platten S, Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288–290. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>
  52. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy*. 2012;32(6):546–558. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2011.01049.x>
  53. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
  54. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):S213–S20. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB>
  55. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis — At the frontline of intravascular immunity. *Seminars in Immunology*. 2016;28(6):561–569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>
  56. Li J, Li Y, Yang B, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(2):414–422.
  57. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep*. 2007;7(4):257–264. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-007-0041-3>
  58. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):e60. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
  59. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478–2480. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
  60. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864–1872. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jvs.2020.04.483>
  61. Al-Harbi NO, Imam F, Alharbi MM, et al. Role of rivaroxaban in sunitinib-induced renal injuries via inhibition of oxidative stress-induced apoptosis and inflammation through the tissue necrosis factor- $\alpha$  induced nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway in rats. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):361–370. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02123-6>
  62. Billett H, Reyes Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin and Apixaban on Mortality. *Heparin and Apixaban on Mortality*. 2020. doi: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3679919>
  63. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
  64. Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S-I. Apixaban exerts anti-inflammatory effects in mesangial cells by blocking thrombin/protease-activated receptor-1 system. *Thromb Res*. 2014;134(6):1365–1367.
  65. Gavioli EM, Sikorska G, Man A, et al. Current perspectives of anticoagulation in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(2):146–150. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000861>
  66. Smith K, Krajewski KC, Krajewski Jr MP. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Health Sys Pharm*. 2020;77(21):1739–1745.
  67. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res*. 2008;122(6):743–752. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.026>
  68. Wenzler E, Engineer MH, Yaqoob M, Benken ST. Safety and Efficacy of Apixaban For Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill ICU Patients with Severe COVID-19 Respiratory Disease. *TH Open*. 2020;4(4):e376–e382. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720962>
  69. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325–329. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38733.466748.7C>
  70. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8:49–65. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>
  71. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto J, Zavala N, et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19. *Randomised Controlled Trial*. 2020;121(7):944–954. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>
  72. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–1520. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
  73. De Stoppelaar SF, van't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014;112(10):666–677. doi: <https://doi.org/10.1160/TH14-02-0126>
  74. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun*. 2019;10(1):1780. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>
  75. Xiang B, Zhang G, Guo L, et al. Platelets protect from septic shock by inhibiting macrophage-dependent inflammation via the cyclooxygenase 1 signalling pathway. *Nat Commun*. 2013;4(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms3657>
  76. Wang L, Li H, Gu X, et al. Effect of antiplatelet therapy on acute respiratory distress syndrome and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154754. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154754>
  77. Panka BA, de Grooth H-J, Spoelstra-de Man A, et al. Prevention or treatment of ARDS with aspirin: a review of preclinical models and meta-analysis of clinical studies. *Shock*. 2017;47(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000745>
  78. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859–1865. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
  79. Lalama JT, Feeney ME, Vandiver JW, et al. Assessing an enoxaparin dosing protocol in morbidly obese patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(4):516–521. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1117-y>
  80. Mason SW, Barber A, Jones E, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Unfractionated Heparin Versus High-Dose Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prevention in Morbidly Obese Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2020;133(6):e249–e259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.003>
  81. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-III patients. *Thromb Res*. 2010;125(3):220–223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.02.003>
  82. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–2240. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
  83. Ludwig KP, Simons HJ, Mone M, Barton RG, Kimball EJ. Implementation of an enoxaparin protocol for venous thromboembolism prophylaxis in obese surgical intensive care unit patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(11):1356–1362. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1Q313>
  84. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–1424. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>

85. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72–81. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
86. Efir LE, Kockler DR. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1383–1387. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1G738>
87. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e495S–e530S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Слуханчук Екатерина Викторовна**, к.м.н., доцент [*Ekaterina V. Slukhanchuk*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [address: 2 Abrikosovskii per., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: beloborodova@rambler.ru, SPIN-код: 7423-8944, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

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

**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 Хизроевна**, 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>

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

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

**Ди Ренцо Джанкарло**, д.м.н., профессор [*Gian Carlo Di Renzo*, PhD, MD, Professor]; e-mail: giancarlo.direnzo@unipg.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0293-6385>

**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>

**Пятигорская Наталья Валерьевна**, д.фарм.н., профессор [*Natalia V. Pyatigorskaya*, PhD in Pharmacology, Professor]; e-mail: osipova-mma@list.ru, SPIN-код: 8128-1725, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

**Солопова Антонина Григорьевна**, д.м.н., профессор [*Antonina G. Solopova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antoninasolopova@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>

**Григорьева Кристина Николаевна**, ординатор [*Kristina N. Grigoreva*, Intern]. e-mail: grigkristik96@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>

**Накаидзе Инга Александровна**, аспирант [*Inga A. Nakaidze*, PhD Student]; e-mail: ingulia21@yandex.ru

**Митрюк Диана Викторовна**, ассистент [*Diana V. Mitryuk*, Assistant], e-mail: diana.mitriuc@gmail.com