

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>



Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай

А.В. Самородов¹, К.Н. Золотухин²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Самородов Александр Владимирович, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Самородов Александр Владимирович — д.м.н., кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, e-mail: AVSamorodov@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9302-499x
Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., анестезиолого-реанимационное отделение № 1, e-mail: lkbros5@mail.ru

Аннотация

Введение. У пациентов с COVID-19 в основе острого повреждения легких лежит воспалительная реакция и микрососудистый тромбоз. Развитие тромбовоспалительного синдрома возможно не только в эндотелии легких, идет повреждение эндотелия сердца, почек, кишечника и других жизненно важных органов, что и приводит к полиорганной недостаточности, способствуя развитию летального исхода. Лечение и профилактика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на территории Российской Федерации должны проводиться в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России, которые находятся в общемировом тренде по вопросам профилактики и лечения COVID-19 и регулярно пересматриваются в связи с новыми данными об эффективности различных препаратов, в том числе и антикоагулянтов.

Материалы и методы. В данной статье мы рассмотрим клинический случай эффективного лечения пациента с COVID-19 после вмешательства на коронарных артериях через призму Временных методических рекомендаций разных версий и результатов международных клинических исследований в отношении антикоагулянтной терапии.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективный анализ лечения пациента продемонстрировал эффективность тромбоэластографии в качестве средства быстрой оценки гиперкоагуляции крови пациента, парнапарина натрия в качестве препарата выбора среди низкомолекулярных гепаринов в условиях совместного применения с дуальной антиагрегантной терапией. Этиотропная терапия, полученная данным пациентом, сегодня считается уже малоэффективной.

Заключение. Таким образом, продемонстрирована необходимость совместного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов пациентам с высокими факторами риска тромбоза на фоне COVID-19 при наличии показаний. В условиях трудной дифференциальной диагностики, выбора тактики ведения пациента, осуществления мониторинга антикоагуляционной и/или антиагрегационной терапии необходимо опираться не только на имеющиеся национальные рекомендации, но и на результаты последних метаанализов и международных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус, гемостаз, болезни коронарных артерий, стенты, антикоагулянты, венозный тромбоз, тромбоз эмболия, ДВС-синдром, низкомолекулярный гепарин

Для цитирования: Самородов А.В., Золотухин К.Н. Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2): 137–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>

Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case

Aleksandr V. Samorodov —
Dr. Sci. (Med.), Department
of Anaesthesiology and
Resuscitation with a course
of Advanced Professional
Training
Konstantin N. Zolotukhin —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Anaesthesiology and Critical
Care No. 1

Aleksandr V. Samorodov¹, Konstantin N. Zolotukhin²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

Contacts: Aleksandr V. Samorodov, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Abstract

Introduction. In patients with COVID-19, acute pulmonary lesion grows on inflammation and microvascular thrombosis. Thromboinflammation may develop outside alveolar endothelium and affect endothelium of the heart, kidneys, intestine and other vital organs leading to a multiple-organ insufficiency and possible lethal outcomes. Treatment and prevention of SARS-CoV-2 in the Russian Federation should comply with the Interim Methodological Guidelines of the Russian Ministry of Health that support the global mainstream of COVID-19 containment measures and are updated regularly with new evidence on drug effectiveness, including anticoagulants.

Materials and methods. We review a clinical case of effective treatment of a COVID-19 patient with prior coronary surgery from the perspective of the Interim Methodical Guidelines of different editions and international clinical experience in anticoagulant therapy.

Results and discussion. A retrospective analysis of the patient's treatment demonstrated the efficacy of thromboelastography in rapid assessment of blood hypercoagulation and parnaparin sodium as a drug of choice among low-molecular heparins in a combined setting with dual antiplatelet therapy. Etiotropic therapy rendered to this patient is currently considered less effective.

Conclusion. Combination of anticoagulants with antiaggregants is shown effective under high risks of thrombosis and a background COVID-19 infection, if justified clinically. In cases of complicated differential diagnosis, selection of optimal management strategy, anticoagulant and/or antiplatelet therapy monitoring, a good practice is to rely on both the available domestic guidelines and latest meta-analyses combined with international clinical experience.

Keywords: severe acute respiratory syndrome, coronavirus, haemostasis, coronary artery diseases, stents, anticoagulants, venous thrombosis, thromboembolism, DIC syndrome, low-molecular heparin

For citation: Samorodov A.V., Zolotukhin K.N. Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):137–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142>

Введение

Впервые о ведущей роли нарушений в системе гемостаза при COVID-19 сообщили G. Landoni и соавт., предположив, что у пациентов в основе острого повреждения легких лежит воспалительная реакция («цитокиновый шторм») и микрососудистый тромбоз. И даже предложили термин MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) в качестве нового названия для COVID-19 [1]. Далее было показано, что развитие тромбовоспалительного синдрома возможно не только в эндотелии легких, но идет и повреждение сердца, почек, кишечника и других жизненно важных органов, что и приводит к полиорганной недостаточности, способствуя развитию летального исхода [2–4]. Эффективным средством в профилактике органных дисфункций в таких условиях является прием антикоагулянтов [5]. Лечение и профилактика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на территории Российской Федерации должно проводиться в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России, которые находятся в общемировом тренде по вопросам профилактики и лечения COVID-19 и регулярно пересматриваются в связи с новыми данными об эффективности различных препаратов, в том числе и антикоагулянтов. В данной статье мы рассмотрим клинический случай эффективного лечения пациента с COVID-19 после вмешательства на коронарных артериях через призму Временных методических рекомендаций разных версий и результатов международных клинических исследований в отношении антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

Клинический случай. Пациент С., 67 лет, 03.04.2020 поступил в ГБУЗ РКБ им Г.Г. Куватова на плановую диагностическую процедуру (контрольная коронарография) с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий IV стадии, 3-й степени. Стеноз просвета левой коронарной артерии до 80%. Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием левой коронарной артерии в апреле 2017 года. Фибрилляция предсердий нормосистолическая форма. Гипертоническая болезнь III, ст. 3, риск 4. Анамнез заболевания: болеет более 3-х лет, после стентирования коронарных артерий по месту жительства не наблюдался у специалистов, с 2018 года никакого лечения не получал.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСС 79 в минуту.

Трансторакальная эхокардиоскопия: уплотнение стенок аорты. Сократительная функция миокарда сохранена. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу. Незначительная эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. ФВ — 60%.

На вторые сутки пребывания (04.04.2020) в стационаре отмечается ухудшение состояния в виде развития одышки, беспокойства, появились боли за грудиной, перевод в реанимационное отделение с подозрением

на острый коронарный синдром. С целью дифференциальной диагностики проведено повторное ЭКГ (фибрилляция предсердий), компьютерная томография органов грудной клетки, маркеры повреждения миокарда и тромбоэмболии легочной артерии, превентивно УДС вен нижних конечностей.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание — ясное. Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей, лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Дыхание спонтанное, ДН-II, ЧД 22–24 в мин, SpO₂ = 95%. Гемодинамика стабильная. АД = 110/60 мм рт. ст. Пульс 80 уд/мин, аритмичный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления не нарушены. T = 37,5 °C.

Компьютерная томография: форма грудной клетки обычная. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. Легочные поля симметричны, воздушные. С обеих сторон, субплеврально, по всем полям множество участков по типу матового стекла, неправильной формы, с зонами ретикулярной структуры и консолидации. Средостение не смещено и не расширено. Сердце расположено обычно и имеет правильную конфигурацию. Лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхиальной групп не увеличены. Диафрагма расположена обычно, контуры ее четкие и ровные. Заключение: Двусторонняя вирусная пневмония (объем поражения легких — КТ-2) (видео 1).

УДС вен нижних конечностей: магистральной патологии вен нижних конечностей не выявлено.

ОАК: гемоглобин — 110 г/л, эритроциты — $3,1 \times 10^{12}/л$, Ht — 43%, лейкоциты — $5,0 \times 10^9/л$, тромбоциты — $132 \times 10^9/л$.

Б/х: общий белок — 63 г/л, альбумин — 35 г/л, креатинин — 75 мкмоль/л, мочевина — 5,9 мкмоль/л, К — 4,1 мкмоль/л, Na — 135 мкмоль/л, глюкоза — 3,3 мкмоль/л, холестерин — 5,5 мкмоль/л, билирубин — 11,5 мкмоль/л, АЛТ — 25 Ед/л, АСТ — 35 Ед/л, СРБ сыворотки крови — 6 мг/л, тропонин I — отр, КФК МВ — 17 Ед/л.

Коагулограмма: АПТВ — 27 с, ПВ — 20 с, фибриноген — 2,9 г/л, D-димеры — 570 нг/мл.

Тромбоэластография: R — 5,8 мин, K — 1,4 мин, Angle — 74,0 град, MA — 83,4 мм, G — 25,2 К, CI — 5,6 (рис. 1).

Выставлен конкурирующий диагноз:

Двусторонняя вирусная полисегментарная пневмония. Не исключается новая коронавирусная инфекция. ДН II ст.

Несмотря на отягощенный кардиологический анамнез, от коронарографии решено воздержаться. Взят мазок из зева и носа на SARS-CoV-2, начато лечение согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020)»:

1. Положение в прон-позиции на самостоятельном дыхании.
2. Хлорохин 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (начат с пятых суток).

Смотреть видео 1 онлайн

Смотреть видео 2 онлайн

3. Инфузия нитратов (в начальной дозе 5 мкг/мин, с титрованием до снижения систолического артериального давления на 10 %).

4. Антикоагулянтная терапия — парнапарин натрия (Флюксум®, Alfasigma, Italy), раствор для подкожного введения 6400 анти-Ха МЕ — 2 р/сут).

5. Принимая во внимание высокий тромбогенный потенциал по данным тромбоэластографии, имеющий стент коронарной артерии и высокий процент стеноза нестентированной коронарной артерии, начата дуальная антиагрегационная терапия (аспирин 100 мг 1 раз/сут + клопидогрель, однократный прием нагрузочной дозы 300 мг, а затем 75 мг 1 раз/сут).

Результаты оценки состояния пациента на 08.04.2020.

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание — ясное. Жалоб активно не предъявляет. Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей, лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Дыхание спонтанное, ДН-0, ЧД — 16–18 в мин, SpO₂ = 98 %. Гемодинамика стабильная. АД = 124/75 мм рт. ст. Пульс 67 уд./мин, аритмичный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления не нарушены. T = 36,6 °C.

Заключение компьютерной томографии: положительная динамика в стадии разрешения (уменьшение про-

тяженности инфильтративных изменений, формирование участков локального пневмофиброза) (видео 2). ОАК: гемоглобин — 116 г/л, эритроциты — 3,2×10⁹/л, Ht — 39%, лейкоциты — 6,3×10⁹/л, тромбоциты — 134×10⁹/л.

Б/х: общий белок — 67 г/л, альбумин — 38 г/л, креатинин — 47 ммоль/л, мочевины — 5,2 ммоль/л, К — 4,5 ммоль/л, Na — 137 ммоль/л, глюкоза — 3,6 ммоль/л, холестерин — 5,5 ммоль/л, билирубин — 11,4 мкмоль/л, АЛТ — 26 Ед/л, АСТ — 31 Ед/л, СРБ сыворотки крови — 3 мг/л, тропонин I — отр, КФК МВ — 19 Ед/л.

Коагулограмма: АПТВ — 24 с, ПВ — 17 с, фибриноген — 3,0 г/л, D-димеры — 500 нг/мл.

Тромбоэластография: R — 11,7 мин, Angle — 10,5 град, MA — 16,7 мм, G — 1,0 К, CI — 3,1 (рис. 2).

На фоне проводимых лечебных мероприятий состояние пациента улучшилось. Перевод в терапевтическое (инфекционное) отделение на 5-е сутки в связи с положительной динамикой и лабораторным подтверждением SARS-CoV-2, плановая коронарография и выписка из стационара на 14-е сутки.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день уже общепризнанным является тот факт, что коагулопатия при коронавирусной инфекции связана с высокой смертностью и более частым развитием тромбозов. Установлено, что микротромбы в альвеолярных капиллярах определялись в 9 раз чаще у пациентов с COVID-19, чем у пациентов, умерших от гриппа [6]. Риск тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) выше у пациентов с ОРДС, связанных с COVID-19, чем у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) других причин (6% vs 18%, OR 3,4 [1,7–7,3], p < 0,001) [7]. Согласно данным когортного исследования Saskia Middeldorp и др., у 20% пациентов диагностируется венозный тромбоз, несмотря на рутинную профилактику тромбозов, из которых лишь 13% с явной симптоматикой. Совокупные случаи ВТЭ на 7, 14 и 21-е сутки составляли 16% (95% ДИ, 10–22), 33% (95% ДИ, 23–43) и 42% (95% ДИ 30–54) соответственно. Кумулятивная доля венозных тромбозов была выше в отделении интенсивной терапии (26% (95% ДИ, 17–37), 47% (95% ДИ, 34–58) и 59% (95% ДИ, 42–72) на 7, 14 и 21-е сутки), чем в профильных/инфекционных отделениях (5,8% (95% ДИ, 1,4–15,0), 9,2% (95% ДИ, 2,6–21,0) и 9,2% (2,6–21,0) на 7, 14 и 21-е сутки) [8]. Эти данные согласуются с результатами другого проспективного когортного исследования Dominic Wichmann и др., где показано, что массивная ТЭЛА была причиной смерти у 33% пациентов с COVID-19 на фоне тромбоза глубоких вен, а двусторонний тромбоз глубоких вен был найден по результатам аутопсии у 25% пациентов без признаков ТЭЛА [9].

Обращаясь к нашему клиническому случаю и клиническим рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), можно отметить, что госпитализированные пациенты с COVID-19 характеризуются стандартными предрасполагающими внутренними и внешними факторами риска развития

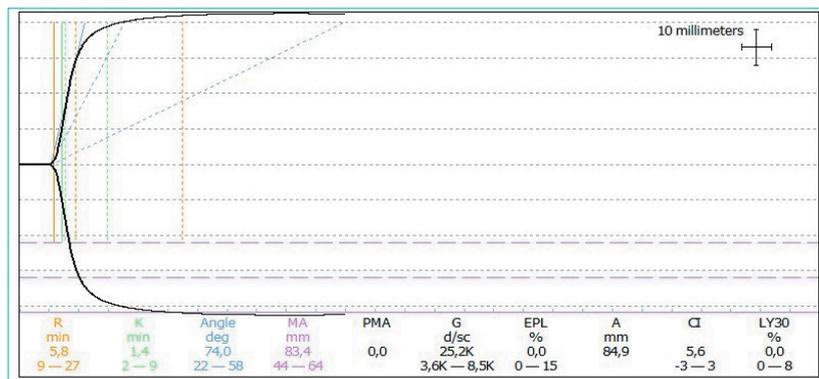


Рисунок 1. Исходные показатели тромбоэластографии пациента до начала лечения

Figure 1. Initial thromboelastography before treatment

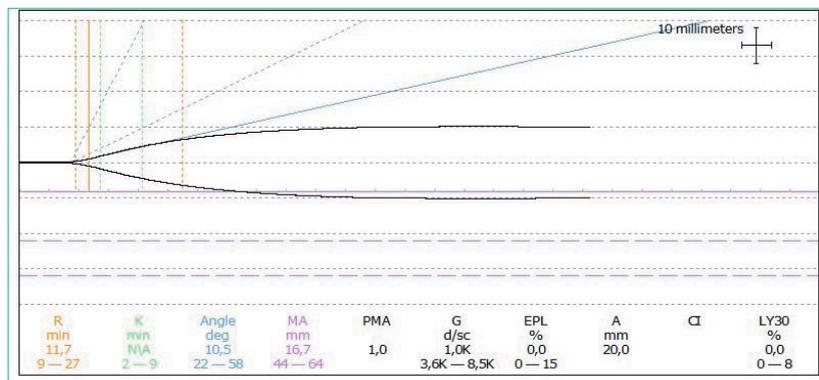


Рисунок 2. Показатели тромбоэластографии пациента на фоне проводимой терапии

Figure 2. Thromboelastography with background therapy

венозного тромбоза и тромбоэмболических осложнений: пожилой возраст, ожирение, вынужденная иммобилизация, онкология, пребывание в отделении интенсивной терапии, поражение коронарных сосудов, предшествующие эпизоды венозных тромбозов или известная тромбофилия [10, 11]. То есть наш пациент имел 3 фактора из 7 возможных и характеризовался 40% вероятностью развития фатального тромбоэмболического события.

Основным маркером коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, является высокий уровень D-димеров. У пациентов с высоким уровнем D-димеров было обнаружено снижение летальности на фоне приема гепарина приблизительно на 20% (32,8% vs 52,4%, $p = 0,017$) [12, 13]. Имеются отдельные сообщения, которые объясняют положительные эффекты приема гепарина на фоне COVID-19 преимущественно его неантикоагуляционными свойствами — связыванием тромбина, противовоспалительной активностью, ингибированием хемотаксиса нейтрофилов и миграции лейкоцитов, нейтрализацией положительно заряженного пептидного фактора комплемента C5a и др. [14–17]. Однако для таких выводов недостаточно клинических данных с одной стороны, с другой стороны — имеется высокая эффективность низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые обладают преимущественно антикоагуляционной активностью. В этой связи достаточно интересным представляется эволюция Временных методических рекомендаций Минздрава России в отношении антикоагулянтной терапии от отсутствия упоминания в ранних версиях и перечня конкретных НМГ до «... назначение НМГ как минимум в профилактических дозах, показано ВСЕМ госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими...» в последней, 7-й версии, что кажется нам очень важным моментом.

В нашем клиническом случае терапия пациента проходила согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России 4-й версии, а лечение пациента проводилось в перестроенном под инфекционный госпиталь хирургическом стационаре и хирургической реанимации (т.е. в условиях ограниченных ресурсов в плане специфической терапии), что приводило к приему этиотропной терапии с задержкой. В качестве стандартного средства профилактики ТГВ/ТЭЛА применялся парнапарин натрия — препарат из перечня ЖНВЛП с управляемой и безопасной гипокоагуляцией [18]. Однако версии 5-х и 6-х Временных методических рекомендаций, действовавших в период с 8.04 по 3.06.2020, делали бы невозможным применение данного препарата. Справедливости ради отметим, что и схема этиотропной терапии COVID-19 хлоронином признана неэффективной и отсутствует в 7-й версии рекомендаций Минздрава.

Также следует отметить отсутствие в национальных и международных клинических рекомендациях диагностических инструментов point of test care — глобальных тестов гемостаза (тромбоэластографии и тромб-

эластометрии) [19]. Анализ нашего клинического случая позволяет продемонстрировать достаточную точность тромбоэластографии по оценке гиперкоагуляционного потенциала крови пациента в отличие от нормальных значений клоттинговых тестов, проводить оценку динамики коагулопатии при COVID-19 на фоне проводимых терапевтических мероприятий, что имеет первостепенное значение в условиях совместного применения антиагрегантов и антикоагулянтов. То есть в сложных условиях нецелесообразно ориентироваться только на временные рекомендации, которые могут не успевать за меняющимися подходами в терапии. В новых условиях возрастает ответственность врача, который должен применять системный подход к назначению терапии, включая анализ литературных данных и собственный клинический опыт.

Заключение

Таким образом продемонстрирована необходимость совместного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов пациентам с высокими факторами риска тромбоза на фоне COVID-19 при наличии показаний. В условиях трудной дифференциальной диагностики, выбора тактики ведения пациента, осуществления мониторинга антикоагуляционной и/или антиагрегационной терапии необходимо опираться не только на имеющиеся национальные рекомендации, но и на результаты последних метаанализов и международных клинических рекомендаций.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A.M., 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 Apr 15. Online ahead of print. PMID: 32294809
- 2 Nardelli P, Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond. *General Reanimatology.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
- 3 Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020 May 12. Online ahead of print. DOI: 10.1055/s-0040-1712155
- 4 Bo Diao, Chenhui Wang, Rongshuai Wang, Zeqing Feng, Yingjun Tan, Huiming Wang, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020.03.04.20031120. DOI: 10.1101/2020.03.04.20031120
- 5 Savioli F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eED5758. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ed5758
- 6 Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 21. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- 7 Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–98. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
- 8 Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Poppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14888

- 9 Wichmann D, Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 May 6; M20-2003. DOI: 10.7326/M20-2003
- 10 Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G., et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- 11 Spyropoulos A.C., Raskob G.E. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(9):1662–70. DOI: 10.1160/TH17-03-0168
- 12 Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
- 13 Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., Kitamura N., Thachil J. 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: 10.1136/bmjopen-2017-017046
- 14 Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.* 2008;122(6):743–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.10.026
- 15 Li J.P., Vlodavsky I. Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb Haemost.* 2009;102(5):823–8. DOI: 10.1160/TH09-02-0091
- 16 Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):625–33. DOI: 10.1160/TH13-09-0730
- 17 Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620
- 18 Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Сетевой метаанализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2018;(1):31–9. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0821
- 19 Govil D., Pal D. Point-of-care Testing of Coagulation in Intensive Care Unit: Role of Thromboelastography. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(Suppl 3):S202–6. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23253
- (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020.03.04.20031120. DOI: 10.1101/2020.03.04.20031120
- 5 Savioli F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eED5758. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020ed5758
- 6 Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 21. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- 7 Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–98. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
- 8 Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. Online ahead of print. DOI: 10.1111/jth.14888
- 9 Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 May 6; M20-2003. DOI: 10.7326/M20-2003
- 10 Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Bondi-Zoccai G., et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- 11 Spyropoulos A.C., Raskob G.E. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(9):1662–70. DOI: 10.1160/TH17-03-0168
- 12 Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9. DOI: 10.1111/jth.14817
- 13 Iba T., Nisio M.D., Levy J.H., Kitamura N., Thachil J. 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: 10.1136/bmjopen-2017-017046
- 14 Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res.* 2008;122(6):743–52. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.10.026
- 15 Li J.P., Vlodavsky I. Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb Haemost.* 2009;102(5):823–8. DOI: 10.1160/TH09-02-0091
- 16 Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):625–33. DOI: 10.1160/TH13-09-0730
- 17 Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620
- 18 Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Сетевой метаанализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2018;(1):31–9. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0821
- 19 Govil D., Pal D. Point-of-care Testing of Coagulation in Intensive Care Unit: Role of Thromboelastography. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(Suppl 3):S202–6. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23253

References

- 1 Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., 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 Apr 15. Online ahead of print. PMID: 32294809
- 2 Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond. *General Reanimatology.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
- 3 Thachil J., Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020 May 12. Online ahead of print. DOI: 10.1055/s-0040-1712155
- 4 Bo Diao, Chenhui Wang, Rongshuai Wang, Zeqing Feng, Yingjun Tan, Huiming Wang, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2