

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-2-7

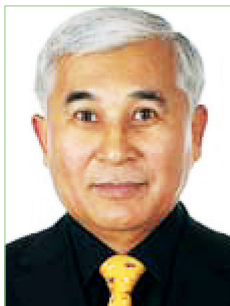
УДК 616.24.002-005.6-085

ТРОМБО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ ПРИ COVID-19. МЕСТО И РОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Ахметжан Б. СУГРАЛИЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>,
Plinio CIRILLO², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>

¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан,

²Кафедра передовых биомедицинских наук, Университет Фредерико II, Неаполь, Италия



Сугралиев А.Б.



Cirillo P.

В настоящем обзоре авторы описывают новую концепцию MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome – микрососудистый тромбо-воспалительный обструктивный синдром сосудов легких COVID-19), предложенную мультидисциплинарной командой итальянских авторов во главе с Ciceri F., как причину острого атипичного респираторного дистресс-синдрома. Авторы идеи полагают, что иммуновоспалительная реакция в результате альвеолярного вирусного повреждения приводит к развитию микрососудистого тромбоза легких. В этот прогрессирующий эндотелиально-тромбо-воспалительный синдром могут также вовлекаться другие микрососудистые русла, в том числе головного мозга и других жизненно важных органов, что, в конечном счете, приводит к развитию полиорганной недостаточности и смерти пациента. Кроме того, для COVID-19 характерно развитие макроваскулярных венозных тромбозов в результате активации триады Вирхова. Развитие микроваскулярных и макроваскулярных тромбозов у больных COVID-19 подтверждается данными УЗ-исследования вен нижних конечностей и полного аутопсийного исследования. Полученные данные свидетельствуют о важности профилактики венозных тромбозов с помощью НМГ (надропарина, эноксапарина)* и Фондапаринукса у всех больных COVID-19, которые поступают на стационарное лечение.

Ключевые слова: COVID-19, острый атипичный респираторный дистресс-синдром, микрососудистый тромбо-воспалительный обструктивный синдром, тромбозы, гемостаз.

Для цитирования: Сугралиев А.Б., Cirillo P. Тромбо-воспалительный обструктивный синдром при COVID-19. Место и роль антикоагулянтной терапии в лечении COVID-19 // Медицина (Алматы). – 2020. - № 3-4 (213-214). - С. 2-7. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-2-7

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

COVID-19 АУРУЫ КЕЗІНДЕГІ ТРОМБО-ҚАБЫНУЛЫҚ ОБСТРУКТИВТІ СИНДРОМ. COVID-19 ЕМДЕУДЕГІ АНТИКОАГУЛЯНТТЫ ЕМНІҢ ОРНЫ ЖӘНЕ РӨЛІ

Ахметжан Б. СУГРЭЛИЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>,
Plinio CIRILLO², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті»
КеАК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²Озық биомедициналық ғылымдар кафедрасы, Фредерико II Университеті, Неаполь, Италия

Цикери Ф. басқаратын итальяндық авторлардың мультидисциплинарлы командасының ұсынған бұл шолуында авторлар MicroCLOTS жаңа тұжырымдамасын (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome – микроқантамырлық тромб – өкпенің қабынулық обструктивті синдромы COVID-19) атипиялық жедел респираторлы дистресс синдромын сипаттайды. Идея авторлары альвеолярлы вирустық зақымдану нәтижесіндегі иммунды қабынулық реакция өкпенің микроқантамырлық тромбозының дамуына алып келеді деп санайды. Бұл үдемелі эндотелиальды тромбо-қабынулық синдромға басқа да ұсақ қан тамырлар, соның ішінде бас ми тамырлары және басқа да өмірлік маңызы бар мүшелер қатысып, соңында полиоргандық жетіспеушілікке және науқастың өліміне алып келеді. Сонымен қатар COVID-19-ға Вирхов үштігінің активациясы нәтижесінде дамидын макроваскулярлық веноздық тромбоздардың дамуы тән. COVID-19 науқастарда микроваскулярлы және макроваскулярлы тромбоздардың дамуы аяқ қантамырларының УЗ арқылы және толық аутопсиялық зерттеу арқылы дәлелденеді. Алынған мәліметтер ауруханада ем қабылдауға түскен барлық COVID-19 бар науқастарда ТМГ (надропарин, эноксапарин)* және Фондапаринукс көмегімен жүргізілген веноздық тромбоздың алдын алудың маңыздылығын көрсетеді.

Негізгі сөздер: COVID-19, жедел атипиялық респираторлы дистресс-синдром, микроқантамырлық тромбо-қабынулық обструктивті синдром, тромбоздар, гемостаз.

S U M M A R Y

MICROVASCULAR COVID-19 LUNG VESSELS OBSTRUCTIVE THROMBOINFLAMMATORY SYNDROME. PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19

Akhmetzhan B SUGRALIYEV¹, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>,
Plinio CIRILLO², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>

Контакты: Сугралиев Ахметжан Бегалиевич, канд. мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней НАО «КазНМУ им С.Д. Асфендиярова», член рабочей группы по тромбозам Европейского Общества кардиологов, г. Алматы, e-mail: asugraliyev@gmail.com

Contacts: Akhmetzhan B Sugraliyev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Medicine, Asfendiyarov KazNMU, Member of Thrombosis Working Group of European Society of Cardiology, Almaty, e-mail: asugraliyev@gmail.com

Поступила: 09 06 2020

*Другие НМГ (дальтепарин, тинзапарин) не зарегистрированы в Казахстане

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,
²Department of Advanced Biomedical Sciences, University of Federico II, Naples, Italy

In this review, the authors describe the new concept of MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) - proposed by Italian multidisciplinary team headed by Ciceri F, et al. as the cause of atypical acute respiratory distress syndrome. Ciceri F, et al. hypothesise that, in predisposed individuals, alveolar viral damage is followed by an inflammatory reaction and by microvascular pulmonary thrombosis. This progressive endothelial thromboinflammatory syndrome may also involve the microvascular bed of the brain and other vital organs, leading to multiple organ failure and death. In addition, patients with COVID-19 often develop macrovascular venous thrombosis as a result of the activation of the Virchow triad. Microvascular and macrovascular thrombosis development in patients with COVID-19 is confirmed by ultrasound examination of the veins of the lower extremities and complete autopsy study. The data obtained indicate the importance of the prevention of venous thrombosis with LMWH (nadroparin, enoxaparin) and Fondaparinux sodium in all hospitalized patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, atypical acute respiratory distress syndrome, MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome), thrombosis, hemostasis.

For reference: Sugraliyev AB, Cirillo P. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome. Prevention of venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;3-4(213-214):2-7. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-2-7

Острый тяжелый респираторный синдром, развивающийся у пациентов с коронавирусом-2 (SARS-CoV-2) или коронавирусной болезнью-2019 (COVID-19), приобрел характер пандемии драматического характера в мире [1]. Клинические проявления неспецифичны и характеризуются симптомами общего воспаления и респираторными проявлениями. Приблизительно у 5-20% больных SARS-CoV-2 развивается молниеносно-прогрессирующее течение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с быстрой смертью пациента [1-4]. Полагают, что в основе развития тяжелого ОРДС при SARS-CoV-2 инфекции лежит гипериммунная реакция организма на внедрение в организм коронавируса. И в ранних публикациях полагали, что в основе прогрессирующего ухудшения функции легких у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, лежит иммунная реакция организма [5].

Как видно на рисунке 1, коронавирус-2 SARS-CoV-2

проникает в клетки-мишени в результате соединения с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который экспрессируется в эпителиальных клетках легких и энтероцитах тонкого кишечника. Кроме того, рецепторы ACE2 присутствуют и в эндотелиальных клетках артериальной и венозной систем, и в гладкомышечных клетках артерий многих органов [6]. Репликация вируса SARS-CoV-2 вызывает прямое клеточное повреждение и высвобождение провоспалительных аларминов, т.е. молекулярных структур, которые высвобождаются из поврежденных мертвых/умирающих клеток и оказывают свое влияние на умирающие клетки [7]. В дополнение к этому прямому эффекту вирусные частицы вызывают иммунные ответы организма через различные механизмы, включая активацию альвеолярных макрофагов через альтернативный лектиновый путь активации системы комплементарно-каскада, что представлено на рисунке 2. Как видно из

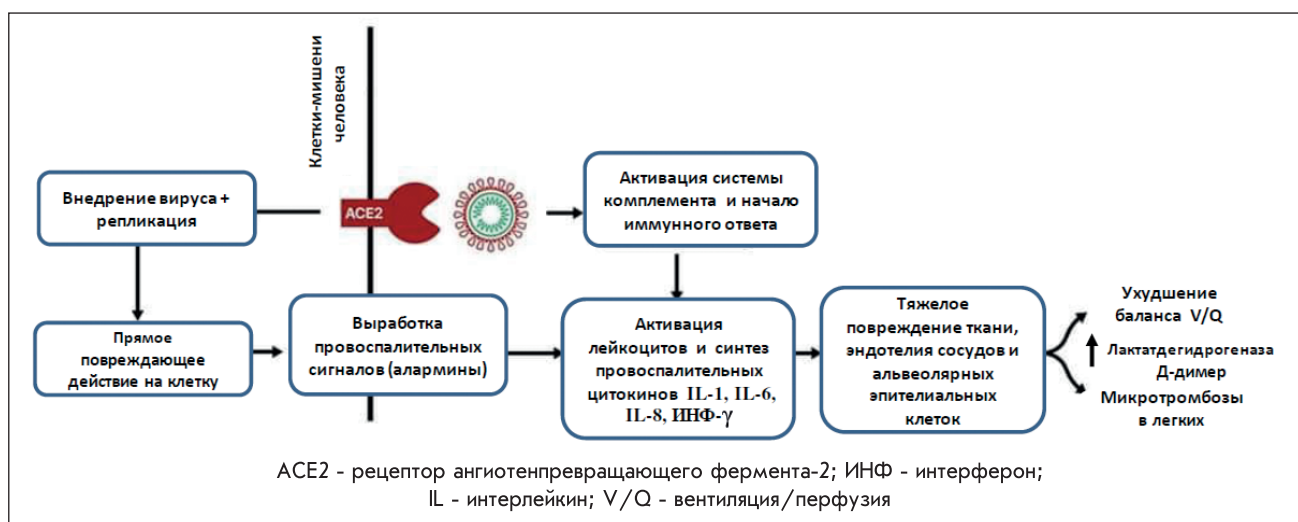


Рисунок 1 - MicroCLOTS ((Microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome – микрососудистый тромбовоспалительный обструктивный синдром сосудов легких COVID-19) как причина атипичноострого респираторного дистресс-синдрома

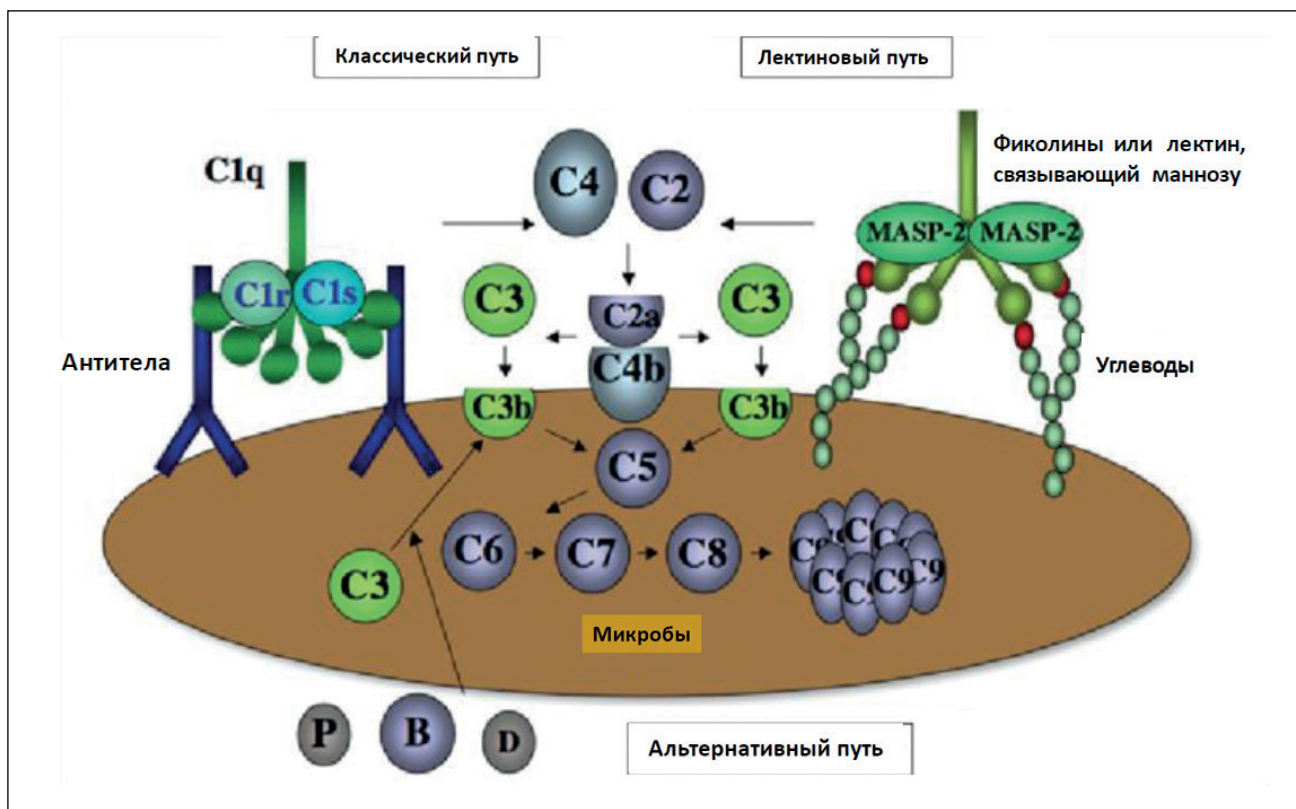


Рисунок 2 - Пути активации системы комплемента

рисунка 2, локально сформированные иммунные комплексы также способствуют активации системы комплемента классическим путем для усиления воспалительного ответа, что получило подтверждение в недавних исследованиях путем обнаружения большого количества активированных плазматических клеток в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой формой COVID-19 пневмонии [8]. Активация каскада комплемента осуществляет как прямое повреждение эндотелия, так и опосредованное - путем избыточного образования анафилатоксинов C3a и C5a, которые вовлекают в воспалительный ответ лейкоциты, в результате чего происходит избыточное локальное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин (IL) -1, IL-6, IL-8 и интерферон- γ [9]. В случае гиперактивности иммунной системы организма лимфоциты, макрофаги, моноциты и нейтрофилы осуществляют выраженные провоспалительные функции, что приводит к развитию дополнительного тяжелого повреждения тканей, массивному поражению эндотелия сосудов, а также к повреждению альвеолярных эпителиальных клеток с формированием микрососудистых тромбозов [10,11]. Таким образом, вышеописанный иммуно-тромботический механизм объясняет природу своеобразного синдрома ОРДС, который включает наличие прогрессирующего дисбаланса соотношения вентиляции к перфузии с потерей гипоксического вазоконстрикционного рефлекса с выраженным компонентом микрососудистого тромбоза легких. Доказательством этому является повышение уровня лактатдегидрогеназы и Д-димера у больных COVID-19 с тяжелым синдромом ОРДС [12]. В поздние стадии ОРДС прогрессирующее повреждение эндотелия с микрососудистыми

тромбозами, которое вначале развивается только локально в легких, распространяется в рамках системного воспалительного процесса в микрососудистых руслах почек, мозга и других жизненно важных органов [13].

С началом пандемии во всех странах, в том числе и в Казахстане, медицинская служба претерпела сильную реорганизацию в результате большого потока больных, которые нуждались в медицинской помощи в отделениях интенсивной терапии и оксигенотерапии [14]. Междисциплинарная группа ученых из научно-исследовательского института Святого Рафаэля (г. Милан), имевших огромный опыт в диагностике и лечении больных COVID-19, суммируя полученные данные, представила другой механизм повреждения легких, который отвечает на многие вопросы специалистов, работающих с этими пациентами. Ради справедливости надо отметить, что на данный момент данная концепция получила широкую поддержку и подтверждение после получения результатов немногочисленных полных аутопсийных исследований и подчеркивает важную роль коагулопатии в прогнозе больных с COVID-19. Как видно из рисунка 1, поражение легких у больных COVID-19, главным образом, объясняется наличием тяжелого повреждения альвеолярного эндотелия, что приводит к развитию прогрессирующего эндотелиального легочного синдрома с формированием микрососудистого тромбоза. Поэтому авторы новой концепции и рекомендуют назвать данное заболевание как «MicroCLOTS» (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome – микрососудистый тромбо-воспалительный обструктивный синдром сосудов легких при COVID-19), как причину атипичного острого респираторного дистресс-синдрома

для идентификации новых возможных методов лечения [15].

Подтверждением надежности предложенной концепции MicroCLOTS у больных COVID-19 являются результаты недавно проведенного полного аутопсийного исследования 12 умерших больных в Германии [16]. Аутопсийные исследования при COVID-19 не проводились из-за высокого риска инфицирования персонала, за исключением единичных случаев из Китая, которые, в основном, ограничивались описанием морфологических изменений со стороны легких [17]. Важно отметить, что результаты комплексного аутопсийного исследования имеют большое клиническое значение и могут быть ключом к пониманию биологических характеристик и патогенеза SARS-CoV-2. В идеале полученные таким образом знания могут влиять на терапевтические стратегии и, в конечном итоге, привести к снижению смертности [18].

В рамках защиты от SARS-CoV-2 власти федерального округа Гамбург, Германия, приняли решение о проведении обязательного вскрытия всех пациентов с COVID-19, подтвержденным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В данное полное аутопсийное исследование было включено 12 умерших пациентов (9 мужчин и 3 женщины), из которых 2 умерли дома, остальные в стационаре. У всех пациентов имело место наличие хронических заболеваний, таких как ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевание периферических артерий, сахарный диабет 2 типа. У пациентов, которые умерли в больнице, в анализах отмечались увеличение уровня лактатдегидрогеназы, D-димера, незначительное повышение С-реактивного белка, а также легкая тромбоцитопения у 4 из 10 пациентов. Тест на прокальцитонин был отрицательным у всех, за исключением одного пациента с пневмонией. При макроскопическом исследовании в 4 случаях причиной смерти была массивная тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), исходящая из глубоких вен нижних конечностей. В других 3 случаях также обнаружено наличие свежего билатерального тромбоза глубоких вен (ТГВ) при отсутствии ТЭЛА. Таким образом, венозная тромбоэмболия (ВТЭ) в виде ТГВ и ТЭЛА была выявлена у 7 (58%) из 12 умерших пациентов, которая не диагностировалась врачами при жизни пациентов. У 6 из 9 мужчин (две трети) также выявлено наличие свежего тромба в венозных сплетениях предстательной железы. При гистологическом изучении легких в 8 случаях выявлено диффузное альвеолярное повреждение, характерное для ранней формы острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, часто обнаруживались гиалиновые мембраны, активированные пневмоциты, микрососудистые тромбоэмболии, застойные изменения в капиллярах легких с наличием интерстициального отека с содержанием белков. Более того, отмечались изменения неострого характера в виде разрушения альвеолярных перегородок с лимфоцитарной инфильтрацией бронхов. У части больных не отмечалось наличия диффузного альвеолярного повреждения, однако имела место обширная гранулоцитарная инфильтрация альвеол и бронхов, т.е. характерные для бактериальной очаговой бронхопневмонии изменения. И наконец, часто выявляли гистологические признаки тромбоэмболии, преимущественно в мелких легочных артериях и предста-

тельной железе. Таким образом, результаты данного полного аутопсийного исследования показали высокую частоту тромботических осложнений различного характера в виде микро- и макротромботических осложнений у больных COVID-19, которые не диагностировались при жизни больных. Более низкая частота тромбоэмболических осложнений ранее умерших больных без аутопсийного исследования, возможно, объясняется тем, что многие случаи ТЭЛА были пропущены в связи с неожиданной внезапной смертью больных COVID-19 [16].

В связи с вышеизложенными данными интересным являются результаты недавно опубликованного проспективного наблюдательного исследования пациентов из Франции с тяжелой пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом, которым согласно Берлинскому определению потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Результаты компрессионной УЗИ нижних конечностей показали высокую частоту ТГВ у 65% в момент поступления в отделение блока интенсивной терапии (БИТ) и через 48 ч. у 79% после поступления в БИТ. В 53% ТГВ носил билатеральный характер, в 26% имел место проксимальный ТГВ. При лабораторном исследовании у всех пациентов отмечались высокие уровни D-димера, фибриногена, С-РБ при нормальном уровне тромбоцитов. При этом только один больной получал профилактику тромбозов до поступления в БИТ. С другой стороны, у 15% больных тромботические осложнения появились, несмотря на применение антикоагулянтной терапии (АКТ), что указывает на необходимость более раннего применения АКТ еще до поступления в БИТ, возможно, с назначением промежуточной дозы антикоагулянтов [19].

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно предполагать два механизма формирования тромбоза при COVID-19, что определяет прогноз больных.

Первый механизм: в результате диффузного поражения альвеол, локального и системного иммуновоспалительного процесса, что сопровождается поражением эндотелия сосудов, нарушениями в системе коагуляции и гипоксией, происходят образование микротромбозов, микроангиопатии и, как следствие, полиорганная недостаточность, что приводит к развитию ОРДС. Второй механизм: классический путь ВТЭ, т.е. в результате выраженного системного иммуновоспалительного процесса, который приводит к развитию тяжелого или критического состояния пациента, сопровождающегося гипоксией, формируются венозные тромбозы как при активации триады Вирхова с развитием ТГВ и ТЭЛА. Кроме того, по такому механизму возможно образование артериальных тромбозов, особенно в артериях головного мозга с развитием ишемического инсульта у больных COVID-19.

В настоящее время существует гипотеза об улучшении клинического исхода пациентов с COVID-19 с помощью применения простых и недорогих антитромботических средств, что привлекает многих практических врачей, однако необходимо обсудить и прояснить некоторые вопросы до начала агрессивной антикоагулянтной терапии. При этом важно уточнить надлежащие сроки начала лечения, тип и дозировку антикоагулянтной терапии с учетом лекарственной терапии, которую получают эти пациенты. Дело в том, что приблизительно у 50% пациентов, которые умер-

ли от COVID-19 в Италии, имелось наличие трех или более сопутствующих заболеваний, таких как фибрилляция предсердий (ФП) или ишемическая болезнь сердца, которые часто требуют антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии. При этом выбор правильной антикоагулянтной фармакотерапии является сложной задачей, особенно у больных с ФП, которые уже получают прямые пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта, и хроническим заболеванием почек (ХБП) с риском развития острого повреждения почек [20]. Tang N et al. показали, что применение антикоагулянтной терапии с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) сопровождается снижением смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с наличием коагулопатии даже в случае развития сепсис-индуцированной коагулопатии с (СИК) балл ≥ 4 или с увеличением уровня D-димера более 6 раз с уровня предельной границы нормы [21]

В настоящее время практические врачи ожидают появления новых рекомендаций по профилактике тромботических осложнений у больных COVID-19, однако для разработки практических рекомендаций требуются результаты клинических исследований. До выхода этих рекомендаций многие международные медицинские организации опубликовали согласованные мнения по профилактике ВТЭ у больных COVID-19. Основные моменты этих документов схожи, и поэтому мы предлагаем согласованное мнение Итальянского общества по тромбозам и гемостазу для лечения нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19 [22].

Позиционный документ итальянского общества по тромбозу и гемостазу (SISSET)

- Всем госпитализирующимся больным COVID-19 необходимо проводить лабораторные исследования, которые включают изучение функции гемостаза и количества тромбоцитов, проводить обязательное скрининговое УЗ-обследование на предмет выявления тромбоза глубоких вен.

- Настоятельно рекомендуется разработать приемлемые стандартизированные процедуры для сбора клинических и лабораторных данных всех госпитализированных пациентов с COVID-19 для изучения естественного течения заболевания истории болезни.

- Настоятельно рекомендуется использовать НМГ (надропарин, эноксапарин)*, НФГ или Фондапаринукс в утвержденных дозах для профилактики ВТЭ всем больным, госпитализированным с COVID-19. Пациенты, у которых имеются противопоказания, должны использовать эластическую компрессию нижних конечностей.

- Тромбопрофилактика должна проводиться с момента

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (viewed Apr 2020).
- 2 Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 3 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. – 2020 Apr. – Vol. 382 (18). – P. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

*Другие НМГ (дальтепарин, тинзапарин) не зарегистрированы в Казахстане

поступления до выписки из стационара и в течение 7-14 дней после выписки или на амбулаторном этапе в случае наличия ФР для развития ВТЭ (постельные пациенты, пациенты с индексом массы тела (ИМТ) >30 , ВТЭ в анамнезе, активный рак и т.д.).

- Необходимо рассмотреть применение промежуточной дозы НМГ в индивидуальном порядке - не менее 3800 МЕ п/к каждые 12 ч у пациентов с множественными факторами риска (ФР), такими как ИМТ >30 , ВТЭ в анамнезе, активный рак и др.

- В настоящее время не поддерживается использование терапевтических доз НФГ или НМГ (возможно, оправданного подхода) при отсутствии установленного диагноза ВТЭ или как часть терапии-мостика у больных, получающих антагонисты витамина К (АВК), следовательно, не может рекомендована как стандартная терапия для лечения больных COVID-19. В этой связи необходимо срочно проводить сравнительные исследования применения профилактической дозы с лечебными дозами НМГ и НФГ.

- В случае применения терапевтической дозы НМГ и прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) необходимо контролировать функцию почек, активность Ха-фактора и концентрацию ПОАК в плазме крови.

- Антагонисты витамина К (АВК) и ПОАК имеют сложные взаимодействия с противовирусными препаратами, следовательно, требуется индивидуальный подход к оценке риска и пользы с учетом гиперкоагуляционного состояния больных COVID-19.

- Рекомендуется тесное сотрудничество всех специалистов, которые вовлечены в лечение COVID-19.

В заключение нужно отметить, что Фондапаринукс является предпочтительным препаратом для профилактики ВТЭ при наличии тромбоцитопении у пациентов по сравнению с НМГ в связи с отсутствием в Казахстане дапароноидов, аргатробана и дороговизной бивалирудина.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, в анализе данных, интерпретации результатов и написании рукописи. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- 1 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). (viewed Apr 2020).
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 3 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- 4 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons

4 Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention // *JAMA*. -2020. [PMID: 32091533]. doi: 10.1001/jama.2020.2648

5 Herold T, Jurinovic V, Arnreich C. et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patient // *BMJ*. -2020. doi: 10.1101/2020.04.01.20047381; [Preprint, 10 April 2020].

6 Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol*. - 2004. - Vol. 203 (2). - P. 631-7. doi: 10.1002/path.1570

7 Yang D., Han Z., Oppenheim J.J. Alarmins and immunity // *Immunol Rev*. -2017. - Vol. 280 (1). - P. 41-56. doi: 10.1111/immr.12577

8 Giani M., Seminati D., Lucchini A. et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe // *J Thorac Oncol*. - 2020 May. - Vol. 15 (5). - P. e65-e66. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.008

9 Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C. Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy // *Lancet Rheumatol*. - 2020 May. - Vol. 2 (5). - P. e255-e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8

10 Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next-generation complement therapeutics // *Nat Rev Drug Discov*. - 2019. - Vol. 18 (9). - P. 707-729. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6

11 Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med*. -2017. - Vol. 377 (6). - P. 562-572. doi: 10.1056/NEJMra1608077

12 Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2020 May. - Vol. 201 (10). - P. 1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE

13 Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. et al. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability // *Am J Hematol*. - 2020 Apr 8. doi 10.1002/ajh.25822. [Epub ahead of print]

14 Zangrillo A., Beretta L., Silvani P. et al. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency // *Crit Care Resusc*. - 2020. [Epub ahead of print]

15 Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit Care Resusc*. - 2020. [Epub ahead of print]

16 Wichmann D., Jan-Peter Spherhake J.P., Luetgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 Prospective Cohort Study // *Ann Intern Med*. - 2020. doi:10.7326/M20-2003

17 Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. - 2020 Apr. - Vol. 8 (4). - P. 420-422. [PMID: 32085846]. doi:10.1016/S2213-2600 (20)30076-X

18 Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E. et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA // *Am J Clin Pathol*. -2020. - Vol. 153 (6). - P. 725-733. [PMID: 32275742]. doi:10.1093/ajcp/aqaa062

19 Nahum J., Morichau-Beauchant T., Daviaud F. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Network Open*. - 2020. - Vol. 3 (5). - P. e2010478. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478

20 Istituto Superiore di Sanità. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Report based on available data on March 30th, 2020 Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-19_30_marzo_eng.pdf. Accessed on: 01/04/2020.

21 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 May. - Vol. 18 (5). - P. 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817

22 Marietta M., Ageno W., Artoni A. et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) // *Blood Transfus*. - 2020 May. - Vol. 18 (3). - P. 167-169. DOI 10.2450/2020.0083-20

from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020. [PMID: 32091533] doi: 10.1001/jama.2020.2648

5 Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *BMJ*. 2020; doi: 10.1101/2020.04.01.20047381; [Preprint, 10 April 2020].

6 Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631-7. doi: 10.1002/path.1570

7 Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev* 2017; 280(1):41-56. doi: 10.1111/immr.12577

8 Giani M, Seminati D, Lucchini A, et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J Thorac Oncol*. 2020 May;15(5):e65-e66. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.008

9 Monteleone G, Sarzi-Puttini P C, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*. 2020 May;2(5):e255-e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8

10 Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(9):707-729. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6

11 Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017;377(6):562-72. doi: 10.1056/NEJMra1608077

12 Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May;201(10):1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE

13 Tan CW, Low JGH, Wong WH, et al. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol*. 2020 Apr 8; doi 10.1002/ajh.25822. [Epub ahead of print]

14 Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, et al. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc*. 2020. [Epub ahead of print]

15 Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A.M et al Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020. [Epub ahead of print]

16 Wichmann D, Jan-Peter Spherhake JP, Luetgehetmann M Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. doi:10.7326/M20-2003

17 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. [PMID: 32085846] doi:10.1016/S2213-2600 (20)30076-X

18 Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-733. [PMID: 32275742] doi:10.1093/ajcp/aqaa062

19 Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open*. 2020;3(5):e2010478. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478

20 Istituto Superiore di Sanità. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Report based on available data on March 30th, 2020 Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-19_30_marzo_eng.pdf. Accessed on: 01/04/2020.

21 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 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817

22 Marietta M, Ageno W, Artoni A et al COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus*. 2020 May;18(3):167-169. DOI 10.2450/2020.0083-20