**Российский кардиологический журнал 2021;26(S4):**4652
doi:10.15829/1560-4071-2021-4652
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

# Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией?

Давтян П.А.[1], Гумеров Р.М.[1], Загидуллин Ш.З.[1], Самородов А.В.[1], Цай Б.[2], Загидуллин Н.Ш.[1]

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) связана с высокой вирулентностью, смертностью и нагрузкой на систему здравоохранения во всём мире. Одной из её особенностей является прокоагулянтная активность, которая приводит к высокой частоте тромбоэмболических осложнений в сосудах лёгких и других органов. Поэтому с самого начала заболевания при среднетяжёлом течении в качества антикоагулянтов стали использоваться низкомолекулярные гепарины, которые доказали своё благоприятное влияние на смертность и течение болезни и вошли во все рекомендации. Однако противоречивым является вопрос о необходимости антикоагулянтной терапии после выписки из стационара. Мнения различных медицинских профессиональных сообществ по данному вопросу разделились. В частности, некоторые из них, в т.ч. рекомендации Минздрава России, рекомендуют терапевтическую антикоагуляцию с помощью новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) на период 30-45 дней, однако в других источниках подобные рекомендации отсутствуют. В данном обзоре обсуждаются вопросы эффективности антикоагулянтной терапии после COVID-19, а также необходимости использования стратификационных шкал для оценки данной терапии.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, антикоагулянты, long COVID-19.

**Отношения и деятельность:** нет.

[1]ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; [2]Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай.

Давтян П.А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Гумеров Р.М. — ассистент, ORCID: 0000-0002-6110-0377, Загидуллин Ш.З.* — профессор, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7249-3364, Самородов А.В. — и.о. зав. кафдрой фармакологии, ORCID: 0000-0001-9302-499X, Цай Б. — профессор кафедры фармации, ORCID: 0000-0002-6342-4930, Загидуллин Н.Ш. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
znaufal@mail.ru

АТ — артериальный тромбоз, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПОАК — пероральные антикоагулянты, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — фактор риска, COVID-19 — новая короновирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

**Рукопись получена** 26.08.2021
**Рецензия получена** 16.10.2021
**Принята к публикации** 25.11.2021

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Давтян П.А., Гумеров Р.М., Загидуллин Ш.З., Самородов А.В., Цай Б., Загидуллин Н.Ш. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(S4):4652. doi:10.15829/1560-4071-2021-4652

# Is anticoagulant therapy necessary after hospitalization with COVID-19 pneumonia?

Davtyan P.A.[1], Gumerov R.M.[1], Zagidullin Sh.Z.[1], Samorodov A.V.[1], Cai B.[2], Zagidullin N.Sh.[1]

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is associated with high virulence, mortality and healthcare burden around the world. One of its features is procoagulant activity, which leads to a high incidence of thromboembolic events in the lungs and other organs. Therefore, from the very onset of the moderate COVID-19, low molecular weight heparins began to be used as anticoagulants, which proved to have a beneficial effect on mortality and the disease course and were included in all guidelines. However, the question on anticoagulant therapy need after discharge from the hospital is controversial. The opinions of various medical professional communities on this issue are divided. In particular, some of them, including the Russian Ministry of Health guidelines recommend 30-45-day anticoagulation using novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), but other sources do not provide such recommendations. This review discusses the effectiveness of anticoagulant therapy after COVID-19, as well as the need to use stratification scales to assess this therapy.

**Keywords:** coronavirus disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, anticoagulants, long COVID-19.

**Relationships and Activities:** none.

[1]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; [2]Harbin Medical University, Harbin, China.

Davtyan P.A. ORCID: 0000-0002-5972-6418, Gumerov R.M. ORCID: 0000-0002-6110-0377, Zagidullin Sh.Z.* ORCID: 0000-0002-7249-3364, Samorodov A.V. ORCID: 0000-0001-9302-499X, Cai B. ORCID: 0000-0002-6342-4930, Zagidullin N.Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
znaufal@mail.ru

**Received:** 26.08.2021 **Revision Received:** 16.10.2021 **Accepted:** 25.11.2021

**For citation:** Davtyan P.A., Gumerov R.M., Zagidullin Sh.Z., Samorodov A.V., Cai B., Zagidullin N.Sh. Is anticoagulant therapy necessary after hospitalization with COVID-19 pneumonia? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4652. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4652

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019г (COVID-19) связана со значительной заболеваемостью и смертностью во всем мире. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 является мультифокальным заболеванием, поражающим не только дыхательную, но и сердечно-сосудистую, почечную, желудочно-кишечную и центральную нервную системы [1]. Заболевание сопровождается как воспалительными,

так и иммунными реакциями, дисфункцией эндотелия, активацией системы комплемента и гиперкоагуляцией [2-4].

У больных среднетяжёлой и тяжёлой степенями тяжести отмечена повышенная частота тромбозов сосудов, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), а также артериальный тромбоз (АТ) в форме инсульта и инфаркта миокарда [5-7]. Часто тромбозы протекают субклинически — в 60-100% выявленные ВТЭ или ТЭЛА *post mortem* не определялись в стационаре [8]. Поэтому уже через несколько месяцев после начала пандемии было показано, что антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами эноксипарином, дальтепарином и другими в терапевтических дозах способна уменьшить частоту ВТЭ и ТЭЛА. Данные препараты вошли во все имеющиеся рекомендации по лечению данного заболевания [4, 9-13].

Появляются данные о том, что даже после выписки из стационара у 7-10% пациентов с COVID-19 наблюдаются стойкие отдалённые клинические проявления, а также увеличивается частота ВТЭ и АТ, являясь проявлением "постковидного синдрома" или "long COVID-19" [14]. Вопрос использования антикоагулянтной терапии после выписки является неоднозначным, существуют расхождения в рекомендациях различных международных профессиональных сообществ [4, 9-13, 15-19]. В отдельных рекомендациях предлагают либо отрицание рутинной тромбопрофилактики, либо индивидуальный подход с учётом индивидуальных факторов риска (ФР) тромбов и кровотечений и даже тотальную антикоагуляцию. В соответствии с рекомендациями Минздрава РФ (версия № 13 по COVID-19) "продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭ и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям" [13]. Пролонгированная профилактика ВТЭ (вплоть до 30-45 сут. после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из ФР тромбозов [13].

В реальной клинической практике во многих COVID-19-центрах Российской Федерации и в мировом врачебном сообществе антикоагулянтная терапия рекомендуется после выписки из стационара всем пациентам или никому из них. Также имеются вопросы по длительности данной терапии, которая может варьировать от 30 до 90 сут. Учитывая факт повышения риска кровотечений на фоне терапии препаратами данного класса, существует потребность более точного определения необходимости антикоагулянтной терапии после выписки из стационара у больных с COVID-19. В данном обзоре мы обсудим некоторые вопросы по данной проблеме.

## Нарушение коагуляции при COVID-19

Гиперкоагуляция является частым состоянием у госпитализированных пациентов с COVID-19 и предиктором тяжелого течения заболевания. Часто она ведёт к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, которое определяется у больных в критическом состоянии и является значимым предиктором летального исхода. Тромбоз с легочной внутрисосудистой коагуляцией и ТЭЛА являются частыми находками, которые обнаруживаются при аутопсии пациентов, умерших от COVID-19 [8].

Хотя механизмы COVID-19-ассоциированной коагулопатии окончательно не выяснены, основной теорией её патогенеза является эндотелиальное воспаление и дисфункция эндотелия [20]. Совокупность гистологических и морфологических изменений подтверждает, что эндотелиит может быть прямым следствием поражения SARS-CoV-2 и последующей воспалительной реакцией в месте поражения [21]. Эндотелиальные клетки артерий и вен, клетки гладких мышц артерий, кардиомиоциты и альвеолярные эпителиальные клетки в лёгких человека экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент-2, являясь мишенями для связывания с SARS-CoV-2 [22-24]. Вирус SARS-CoV-2 контактирует с клетками и с помощью основной протеазы Mpro с высокой аффинностью, связываясь с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 и трансмембранной сериновой протеазой-2 TMPRSS2 [25]. Активный сайт Mpro в SARS-CoV-2 имеет структурное сходство с факторами свёртывания Xa и тромбина, и поэтому может активировать свертывающую систему. Кроме системного воздействия при COVID-19, существует и локальная легочная васкулопатия, которая, в отличие от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, получила название "лёгочная внутрисосудистая коагулопатия" [25]. Показаны лабораторные особенности коагулопатии при COVID-19, для которой характерны повышение уровней D-димера, фибриногена и тромбоцитов, а также увеличение протромбинового времени [26, 27].

## ВТЭ и АТ у больных с COVID-19 и антикоагулянтная терапия в остром периоде заболевания

Обсервационные когортные исследования показали высокую частоту ВТЭ у больных с тяжёлым течением COVID-19, даже несмотря на использование стандартных профилактических доз низкомолекулярных гепаринов [28]. Одно из первых исследований с использованием ультразвуковой допплерографии показало, что у 25% пациентов с COVID-19 в отсутствии антикоагулянтной терапии развивался ВТЭ нижних конечностей vs 5% ВТЭ пациентов у госпитализированных пациентов с другими диагнозами [29]. В других исследованиях было обнаружено,

что у тяжелых пациентов с COVID-19 частота ВТЭ составила 70-80% [30, 31]; ТЭЛА в отделении ИТ выявлялась у 25 из 184 пациентов (13,6%), 72% из которых были в центральных, долевых или сегментарных легочных артериях [32]; венозные и АТ были установлены у 7,7% госпитализированных пациентов [33]. Результаты аутопсии у пациентов с COVID-19 показали дилатацию ветвей легочной артерии и обширный тромбоз мелких артериол аналогично как при хронической лёгочной гипертензии [8].

Пациенты, госпитализированные с COVID-19-ассоциированной пневмонией, в большинстве случаев обладают несколькими ФР ВТЭ, такими как острое респираторное заболевание, активное воспаление и неполное или почти полное ограничение подвижности пациента. Кроме того, у этих пациентов часто встречаются дополнительные клинические ФР ВТЭ: пожилой возраст, опухолевые заболевания, ожирение, беременность, застойная сердечная недостаточность или уже перенесенная ВТЭ в анамнезе. В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями ещё в "доковидный" период необходимо проводить профилактику ВТЭ стационарным пациентам с высоким риском возникновения протромботических осложнений [17-19]. Наличие COVID-19 значительно расширило показания для применения антикоагулянтов в стационаре. Исследования *in silico* показали, что прямые ингибиторы Xa фактора апиксабан и бетриксабан и прямой ингибитор тромбина аргатробан являются ингибиторами инвазии SARS-CoV-2 в клетки организма [34, 35]. Соответственно, антикоагуляция в стационаре снизила частоту ВТЭ на 60% без увеличения частоты серьезных кровотечений. Эти результаты стали основанием для разработки рекомендаций экспертных сообществ о необходимости назначения терапевтических доз антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 [9, 36]. В российских руководствах также для этой цели рекомендуются в лечебных дозах: нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины эноксипарин, дальтепарин, надропарин и др. [13].

### Тромбоэмболические осложнения после выписки из стационара и антикоагулянтная терапия

Как известно, часто COVID-19 не заканчивается после окончания госпитализации. Нередко происходит его персистирование и хронизация, в т.ч. в сосудах, что приводит к неблагоприятным отдалённым сосудистым событиям после выписки. Al-Aly Z, et al. отследили 30-сут. и 6-мес. отдалённые результаты после перенесённого COVID-19 у 73435 пациентов [37]. После первых 30 дней болезни у пациентов определялся повышенный риск смерти по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) 1,59), а через 6 мес. наблюдения дополнительная смертность оценивалась в 8,39/1000 пациентов. Тромбофлебиты нижних конечностей через 30 сут. определялись с частотой 12,76 на 1000 человек, а через 6 мес. их частота уменьшилась до 3,05/1000. Patell, et al. (2020) провели ретроспективное наблюдательное когортное исследование пациентов с COVID-19, выписанных из стационара и не получавших антикоагулянтную терапию после выписки [38]. В когорту вошли 163 пациента со средней продолжительностью наблюдения от выписки до 30 сут. Кумулятивная частота тромбозов (АТ + ВТЭ) на 30-е сут. после выписки составила 2,5% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,8-7,6), частота ВТЭ на 30-е сут. — 0,6% (95% ДИ: 0,1-4,6). 30-сут. частота больших кровотечений составила 0,7% (95% ДИ: 0,1-5,1), а клинически значимых "больших" кровотечений — 2,9% (95% ДИ: 1,0-9,1).

Для определения необходимости антикоагулянтной терапии при госпитализации в стационар по любому поводу используется шкала IMPROVE [9]. Повышенный уровень D-димера, который может отражать степень гипервоспаления и цитокинового шторма, является сильным предиктором смертности и тромбоза у пациентов с COVID-19 [6, 39]. В связи с этим данную шкалу модифицировали посредством добавления параметра "повышенный уровень D-димера" в сыворотке крови в 2 и более раз [9, 11]. Для COVID-19 данная шкала была скорректирована и названа IMPROVE-VTE. Если формулировать её более точно в баллах, то антикоагуляция назначается при:

- количестве баллов по шкале IMPROVE-VTE ⩾4 баллов,
- сочетании баллов IMPROVE-VTE ⩾2 + увеличение D-димеров ⩾2 раз,
- в возрасте ⩾75 лет,
- в возрасте >60 лет + увеличение D-димеров ⩾2 раз,
- в возрасте 40-60 лет, уровень D-димера ⩾2 раз и случаи ВТЭ или рака в анамнезе.

По рекомендациям Минздрава России профилактику ВТЭ до 30-45 сут. после выписки необходимо назначать пациентом при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в отделение интенсивной терапии, наличие злокачественного новообразования, ВТЭ/ТЭЛА в анамнезе, ограничение подвижности тела и концентрации D-димера в сыворотке крови в 2 раза больше нормы. Таким образом, критерии назначения длительной антикоагуляции по российским рекомендациям в целом соответствуют шкале IMPROVE-DD-VTE. Пролонгированная профилактика ВТЭ у больных с COVID-19 после выписки может быть назначена при вышеуказанных параметрах и низком риске кровотечений [40]. Базируясь на преимуществах профилактики ВТЭ после выписки для пациентов из группы высокого риска без COVID-19, Federal Drug Administration одобрила две схемы приема пероральных антикоагулянтов (ПОАК): ривароксабан 10 мг

в сут. в течение 31-39 сут. и бетриксабан 160 мг в сут., затем по 80 мг 1 раз/сут. в течение 35-42 сут. [19]. Согласно Российским рекомендациям, для длительной терапии рекомендуются низкомолекулярный гепарин эноксапарин (40 мг 1 раз/сут.) и ПОАК ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз/сут. и апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. вплоть до 30-45 сут. после выписки [13]. Препараты группы ПОАК имеют предпочтение перед эноксапарином из-за удобства перорального пути введения.

Важным подтверждением эффективности данного подхода явилось исследование Giannis, et al., в котором представлены результаты анализа отдалённых неблагоприятных событий у больных с COVID-19 через 90 сут. после выписки из стационара и эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска в течение 90 сут. после выписки [41]. Первичной конечной композитной точкой была сумма ВТЭ, АТ, общей смертности и больших кровотечений. Частота ВТЭ через 90 сут. составила 1,55%, АТ — 1,71%, смертность 4,83% и большие кровотечения — 1,73%. Первичная конечная точка составила 7,13% и она коррелировала с пожилым возрастом (ОШ: 3,66, 95% ДИ: 2,84-4,71), предшествующей ВТЭ (ОШ 2,99, 95% ДИ: 2,00-4,47), пребыванием в отделении интенсивной терапии (ОШ: 2,22, 95% ДИ: 1,78-2,93), наличием хронической болезни почек (ОШ 2,10, 95% ДИ: 1,47-3,0), заболеваниями периферических артерий (ОШ 2,04, 95% ДИ: 1,10-3,80), окклюзией сонной артерии (ОШ: 2,02, 95% ДИ: 1,30-3,14) ⩾4 баллов по шкале IMPROVE-VTE-DD (ОШ 1,51, 95% ДИ: 1,06-2,14) и наличием ишемической болезни сердца (ОШ 1,50, 95% ДИ: 1,04-2,17). Крупные кровотечения были диагностированы у 85 (1,73%) пациентов и 17,6% из них получали антикоагулянты после выписки. Антикоагуляция была достигнута с помощью ривароксабана, апиксабана и гораздо реже — низкомолекулярного гепарина эноксапарина и коррелировала со снижением первичной композитной конечной точки на 46% (ОШ: 0,54, 95% ДИ: 0,47-0,81).

## Обсуждение

К настоящему времени хорошо известно, что COVID-19 вызывает протромботическое состояние в результате взаимодействия между иммунной, воспалительной и свертывающей системами у госпитализированных больных, что приводит к многократному увеличению риска развития внутрибольничных ВТЭ и АТ [4, 9]. Кроме того, данные аутопсии у госпитализированных пациентов с COVID-19 показали, что от 60% до 100% тромботических событий, включая ТЭЛА, сложно заподозрить до момента смерти, и они зачастую выявляются только при аутопсии [42, 43].

Имеются противоречивые данные о частоте тромбоэмболических событий и смерти после выписки госпитализированных пациентов с COVID-19. Исследования ограничены небольшими размерами выборок, ретроспективным дизайном и нестандартизированным периодом follow-up наблюдения [38, 44]. У больных с высоким риском развития ВТЭ (включая пациентов с сепсисом/пневмонией, баллами шкалы IMPROVE-VTE ⩾4 и повышенным уровнем D-димера) показано снижение риска тяжелых и смертельных тромбоэмболий (включая АТ и ВТЭ) на 28-38% при использовании тромбопрофилактики после выписки из стационара с помощью ПОАК [7, 45] и даже 46% — в исследовании Giannis, et al. [41]. В последнем исследовании частота сердечно-сосудистых смертей составила 1-2%/мес., атеротромбоза — 0,6%/мес., ВТЭ — 0,5%/мес. и комбинированной конечной точки — 2-3% на протяжении 3-х мес. с прогрессивным снижением [41].

Руководства по антитромботическим препаратам и больничные протоколы для госпитализированных пациентов с COVID-19 различаются по проблемам антикоагулянтной терапии после выписки из стационара: в некоторых из них у пациентов с COVID-19 предлагается проведение пролонгированной антикоагулянтной терапии [4, 9, 10, 13, 15], в то время как в других — данная терапия не поддерживается [11, 12, 16]. В частности, Национальный институт здравоохранения (NIH) в США не рекомендует рутинную профилактику ВТЭ для пациентов с лёгким течением COVID-19 [12]. С другой стороны, Американское общество гематологов предлагает продолжить профилактику ВТЭ от COVID-19 на срок до 90 сут. после выписки [11]. Рекомендации Американского гематологического общества по профилактике ВТЭ у пациентов с медицинскими заболеваниями 2018г [11] и Американского Общества торакальных хирургов по профилактике ВТЭ у нехирургических пациентов 2012г на основе баланса потенциального риска и пользы даже у пациентов с высоким риском ВТЭ не рекомендуют расширять профилактику ВТЭ после выписки из больницы [46, 47]. Кроме того, существуют расхождения в выборе конкретных ПОАК для профилактики ВТЭ. Если FDA для этих целей ещё в “доковидную” пору рекомендовала приём бетриксабана и ривароксабана [48, 49], то российские рекомендации непосредственно для COVID-19 — 3 препарата: ривароксабан, дабигатран и апиксабан [13]. Для более точного определения показаний и противопоказаний, длительности и дозировки препаратов для антитромботической терапии после выписки из стационара у больных с COVID-19 требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования.

В то же время следует придерживаться рационального назначения ПОАК. Тотальное назначение антикоагулянтов всем пациентам после выписки из стационара может увеличить риск “больших” кровотечений и, в частности, геморрагических инсультов. Известно,

что длительная антикоагулянтная терапия, например, при фибрилляции предсердий, может привести к повышению "больших" кровотечений в пределах 1,5%/год, однако в условиях поражения проницаемости сосудистой системы, эндотелиита, нарушения свёртывающей системы крови при COVID-19 может привести к повышению частоты и тяжести кровотечений. Поэтому необходимо соблюдать баланс риска и пользы антикоагулянтной терапии, прежде всего проводя селекцию пациентов, исходя из указанных выше критериев (шкала IMPROVE-VTE-DD).

Безусловно, решения по методологии проведения профилактики ВТЭ после выписки необходимо принимать не слепо, а индивидуально, следуя шкалам оценки риска, с учетом ФР пациента, включая ограниченную подвижность, риск развития кровотечения, сопутствующие заболевания, психический статус, комплаенс пациентов и др.

## Заключение

1) COVID-19 сопровождается выраженной прокоагулянтной активностью, приводя к развитию АТ, ВТЭ, в т.ч. ТЭЛА, что обуславливает необходимость проведения антикоагулянтной терапии при среднетяжелой и тяжелой степени течения заболевания как в стационаре, так и во многих случаях после выписки из него;

2) На стационарном этапе в соответствии с рекомендациями необходимо назначение антикоагулянтной терапии в виде инфузии нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина в соответствующих дозировках;

3) После выписки из стационара в течение последующих нескольких месяцев у определённых категорий пациентов имеется высокий риск развития ВТЭ и, в меньшей степени, АТ. Риск неблагоприятных сосудистых событий и необходимость антикоагулянтной терапии рекомендуется оценивать с помощью шкалы IMPROVE-DD-VTE. Пролонгированная антикоагулянтная терапия у больных с высоким риском способна снизить риск возможного развития тромбоэболических событий почти в 2 раза. В качестве антикоагулянтной терапии ПОАК рекомендованы из-за их безопасности и удобства дозирования;

4) В соответствии с рекомендациями Минздрава России антикоагулятную терапию с использованием низкомолекулярного гепарина эноксапарина (40 мг 1 раз/сут.) или ПОАК (ривароксабан 10 мг 1 раз/сут., апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут.) у больных с COVID-19 необходимо применять в профилактических дозах в течение 30-45 сут. после выписки из стационара. Длительность данной терапии может быть укорочена/пролонгирована, исходя из динамики клинической ситуации.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References


1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al., Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
2. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(07):834-47. doi:10.1002/ajh.25829.
3. Maglakelidze N, Manto KM, Craig TJA. A review: does complement or the contact system have a role in protection or pathogenesis of COVID-19? Pulm Ther. 2020;6(02):169-76. doi:10.1007/s41030-020-00118-5.
4. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J. Am. Coll. Cardiol. 2020;75(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
6. Hanif A, Khan S, Mantri N, et al. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience. Ann. Hematol. 2020;99(10):2323-8. doi:10.1007/s00277-020-04216-x.
7. Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism. Circulation. 2020;142(2):129-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048020.
8. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 2020;41(19):1858. doi:10.1093/eurheartj/ehaa254.
9. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. TH Open Companion J. Thromb. Haemost. 2020;4(1):e59-e65. doi:10.1055/s-0040-1705137.
10. Gerotziafas GT, Catalano M, Theodorou Y, et al.; Scientific Reviewer Committee. The COVID-19 Pandemic and the Need for an Integrated and Equitable Approach: An International Expert Consensus Paper. Thromb Haemost. 2021;121(8):992-1007. doi:10.1055/a-1535-8807.
11. American Society of Hematology. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. 2020; https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality%20care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash%20guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19. Accessed December 15,2020.
12. National Institutes of Health. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Updated May 12, 2020. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctivetherapy/antithrombotic-therapy/.
13. Recommendations of the Ministry of Health on the treatment of coronavirus. Version No. 13 (14.10.2021). (In Russ.) Рекомендации Минздрава по лечению коронавируса. Версия № 13 (14.10.2021) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf.
14. Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, et al. Long-Term Coronavirus Disease 2019 Complications in Inpatients and Outpatients: A One-Year Follow-up Cohort Study. Open Forum Infect Dis. 2021;16:8(8):ofab384. doi:10.1093/ofid/ofab384.
15. Cohoon KP, Mahé G, Tafur AJ, Spyropoulos AC. Emergence of Institutional Antithrombotic Protocols for Coronavirus 2019. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2020;4(4):510-7. doi:10.1002/rth2.12358.
16. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With COVID-19. Chest. 2020;158(3):1143-63. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559.
17. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. 2019 ASH surgical prophylaxis guideline. Blood Adv. 2019;3(23):3898-944. doi:10.1182/bloodadvances.2019000975.
18. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018;2(22):3198-225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.
19. NICE guideline: COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). https://www.nice.org.uk/guidance/ng89.
20. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. Crit Care. 2020;24(01):353. doi:10.1186/s13054-020-03062-7.
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
22. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(02):631-7. doi:10.1002/path.1570.

23. Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, et al. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. Thromb Haemost. 2003;89(03):561-72.
24. Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(3):240-7. (In Russ.) Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Ишметов В. Ш. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240-7. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
25. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
26. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. More on COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. Br J Haematol. 2020;189(06):1060-1. doi:10.1111/bjh.16791.
27. 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;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
28. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18:1738-42. doi:10.1111/jth.14850.
29. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). 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.
30. 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):1421-4. doi:10.1111/jth.14830.
31. 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):1743-6. doi:10.1111/jth.14869.
32. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open. 2020;3(5):e2010478. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478.
33. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
34. Biembengut ÍV, de Souza TACB. Coagulation modifiers targeting SARS-CoV-2 main protease Mpro for COVID-19 treatment: an in silico approach. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2020;115:e200179. doi:10.1590/0074-02760200179.
35. Eleftheriou P, Amanatidou D, Petrou A, Geronikaki A. In silico evaluation of the effectivity of approved protease inhibitors against the main protease of the novel SARS-CoV-2 virus. Molecules. 2020;25(11):E2529. doi:10.3390/molecules25112529.
36. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus. 2020;18(3):167-9. doi:10.2450/2020.0083-20.
37. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature. 2021;594(7862):259-64. doi:10.1038/s41586-021-03553-9.
38. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. Blood. 2020;10:136(11):1342-6. doi:10.1182/blood.2020007938.
39. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. Circulation. 2020;142(2):184-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Updated February 12, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html.
41. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood. 2021;20;137(20):2838-47. doi:10.1182/blood.2020010529.
42. 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;173:350-61. doi:10.7326/M20-2566.
43. 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):268-77. doi:10.7326/L20-1206.
44. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. Blood. 2020;136(11):1347-50. doi:10.1182/blood.2020008086.
45. Gibson CM, Korjian S, Chi G, et al. Comparison of Fatal or Irreversible Events With Extended-Duration Betrixaban Versus Standard Dose Enoxaparin in Acutely Ill Medical Patients: An APEX Trial Substudy. J. Am. Heart Assoc. 2017;6(7):e006015. doi:10.1161/JAHA.117.006015.
46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296.
47. Chiasakul T, Evans CR, Spyropoulos AC, et al. Extended vs. standard-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2019;184:58-61. doi:10.1016/j.thromres.2019.10.027.
48. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al.; APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med. 2016;375(6):534-44. doi:10.1056/NEJMoa1601747.
49. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC; MAGELLAN Steering Committee. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2013;368(20):1945-6. doi:10.1056/NEJMc1303641.