

doi: 10.3897/bgcardio.26.e54113

НАРУШЕНИЯ В ХЕМОСТАЗАТА И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Ж. Чернева¹, Р. Чернева²

¹Кардиологична клиника, Медицински институт на МБП – София

²Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св. София"

IMPAIRMENTS OF HEMOSTASIS AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN PATIENTS WITH COVID-19

Zh. Cherneva¹, R. Cherneva²

¹Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

²University Hospital for Respiratory Diseases "Sv. Sophia" – Sofia

Резюме.

Липсата на имунитет към SARS-CoV-2 коронавирус (Coronavirus Disease 2019 – COVID-19) води до пандемия, при която все още не е установено сигурно терапевтично поведение по отношение на усложненията, свързани с инфекцията. Белите дробове са таргетен орган за COVID-19 – възниква остро белодробно увреждане, което може да прогресира до дихателна и полиорганна недостатъчност. Данните показват дифузно двустранно белодробно възпаление при COVID-19. То се съпровожда от белодробна васкулопатия, определена като белодробна интраваскуларна коагулопатия (pulmonary intravascular coagulopathy – PIC), различна от дисеминираната интраваскуларна коагулопатия (ДИК). Коагулопатията, свързана с COVID-19 инфекцията, се характеризира с ранно повишение на нивата на D-димер и фибрин/фибриноген деградационни продукти, докато протромбиновото време (РТ), активираното парциално тромбoplastиново време (аРТТ) и броят на тромбоцитите остават непроменен в ранните стадии на болестта. Ето защо за навременната оценка на хода на заболяването е необходимо изследване на D-димер и фибриноген. COVID-19-асоцираната коагулопатия трябва да се лекува, като се следват принципите на установената тромбоемболична профилактика. Въпреки че високите нива на D-димер при асоцираната с COVID-19 коагулопатия са показателни за смъртността, последните проучвания не показват рутинно прилагане на антикоагуланти, освен ако не са налице други клинични индикации. Кървенето при COVID-19-асоцираната коагулопатия е рядко, дори и при пациентите с лабораторни данни за ДИК. При наличието му се спазват принципите на установеното терапевтично поведение.

Ключови думи:

коагулопатия, коронавирус, COVID-19, антикоагулация, сепсис

Адрес

за кореспонденция:

д-р Жейна Влаева Чернева, Кардиологична клиника, Медицински институт на МБП, бул. „Ген Скобелев“ № 79,
e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Abstract.

The lack of prior immunity to SARS-CoV-2 coronavirus (COVID-19) infection has led to pandemic, where there is no certain management, regarding the complications of this viral illness. The lungs are the target organ for COVID-19 and patients develop acute lung injury that may progress to respiratory and multiorgan failure. Recent data shows the presence of diffuse bilateral pulmonary inflammation in COVID-19 infection. It is associated with a specific pulmonary vasculopathy, defined as pulmonary intravascular coagulopathy (PIC) that is distinct from disseminated intravascular coagulopathy (DIC). The coagulopathy in the early stages of COVID-19 is characterized by initial elevation of D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products, while abnormalities in prothrombin time, partial thromboplastin time and platelet counts are uncommon. That is why screening of D-dimer and fibrinogen levels, are mandatory. COVID-19-associated coagulopathy should be treated, following the guidelines for thromboembolic prophylaxis. Although D-dimer is a marker of mortality, current data does not show routine application of anticoagulants, unless otherwise clinically indicated. Bleeding in COVID-19 is uncommon, even when a laboratory constellation for DIC is present. However, if it occurs, standard guidelines for DIC management should be followed.

Keywords:

coagulopathy, coronavirus, COVID-19, anticoagulation, sepsis

Address

for correspondence:

Zheyne Vlaeva Cherneva, MD, University Hospital of the Ministry of Internal Affairs, Sofia, 79, "Gen Skobelev Bvl.,
e-mail: jenicherneva@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Пандемията с SARS-CoV-2 коронавирус, определен от Световната здравна организация (СЗО) като коронавирус заболяване (Coronavirus Disease 2019 – COVID-19) при човека, се отличава с висока заболяемост и смъртност. Прилепите и птиците служат като първоизточник на заразата с разпространение както между животните, така и между животните и хората [1]. През декември 2019 г. е открит нов тип коронавирус SARS-CoV-2, сходен с другите SARS вируси, при които резервоар на заразата са прилепите [2].

SARS-CoV-2 е подобен на вирусите, свързани с тежък остър респираторен синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS) и средно източен респираторен синдром (Middle East Respiratory Syndrome – MERS), които са от семейството на коронавируса. Те представляват РНК вируси, които имат обвивка, наподобяваща корона. Тя е съставена от S-гликопротеини под формата на шипчета, които им позволяват да се свържат със специфичен рецептор – ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) на повърхността на респираторния епител и ендотелните клетки [3-5].

Целта на обзора е да покаже нарушенията в коагулацията при инфекция с COVID-19, тяхната клинична изява и стратегии за терапевтично поведение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗА АСОЦИИРАНА С COVID-19 КОАГУЛОПАТИЯ

Микроорганизмите и техните компоненти се свързват със специфични рецептори, които водят до експресията на тъканен фактор от моноцитите и макрофагите [6-10]. Това повишава нивата на възпалителните цитокини, активира вътрешната коагулационна каскада и може да прогресира до консултативна коагулопатия.

Международното дружество по тромбоза и хемостаза – International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) е въвело точкови диагностични критерии за дисеминираната интраваскуларна коагулопатия (ДИК) и сепсис-индуцираната коагулопатия (СИК) [11-13]. Коагулационните нарушения, свързани със СИК, се появяват в по-ранните стадии и са по-леки в сравнение с тези при ДИК [12-14].

Въпреки че са необходими още данни, не е установено дали SARS-CoV-2 има прокоагулантно действие. Вероятно при SARS-CoV-2 инфекцията възпалителните реакции са свързани с нарушения в хемостазата. Те са налице в ранните етапи на заболяването, но не съвпадат изцяло с определението за СИК и ДИК [15, 16].

Акронимът COVID-19-асоцирана коагулопатия се използва за описание на неизвестна специфична белодробна васкулопатия, определена като белодробна вътресъдова коагулопатия (pulmonary intravascular coagulopathy – PIC), различна от СИК и ДИК [14]. Тя се проявява в ранните етапи на инфекцията с SARS-CoV-2 с нарушения в коагулационните тестове, без клинична изява на кръвене. Дали първоначалните отклонения в хемостазата при инфекция с COVID 19 прогресират постепенно от СИК в ДИК не е потвърдено; много терапевтични стратегии могат да допринесат за по-късното развитие на СИК или ДИК [16-21].

НАРУШЕНИЯ В ХЕМОСТАЗАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19 – ДАННИ ОТ WUHAN

Данни от първите 99 хоспитализирани в Wuhan показват, че 6% от пациентите са били с увеличено аРТТ, 5% с повишено РТ, 36% с увеличен D-димер и възпалителни цитокини – IL-6, СУЕ и CRP. Тромбоцитопения е била налице при 12% [17].

При друга кохорта от 138 пациенти в Wuhan е установено минимално увеличаване на РТ и нормално аРТТ. По-високи нива на D-димер са регистрирани при 26% от пациентите в интензивно отделение. Нивата на D-димер са започнали да се променят 5 дни след началото на симптомите. При 33-ма от тези пациенти са проведени пълни лабораторни изследвания на хемостазата. От тях 5 са починали, като те се различават от оцелелите по следните показатели: повишени нива на D-димер, прогресивна лимфопения, бъбречна недостатъчност [18].

При проучване на факторите, свързани със смъртността при 191 пациенти във Wuhan, са описани следните лабораторни отклонения – повишени нива на D-димер при постъпването (над 1.0 mcg/mL), увеличено РТ, повишение на IL-6, увеличени стойности на тропонина. Всички починали (54 души) са отговаряли на критериите за сепсис, като половината са били и с COVID-19-асоцирана коагулопатия (увеличено РТ, аРТТ), без клинична картина на кръвене. При нито един не е регистриран ДИК [19].

При друго изследване на 183-ма пациенти е проведена пълна оценка на хемостазата (D-димер, РТ, аРТТ, фибриноген и антитромбин) в продължение на 14 дни. За този период 84 (45.9%) са останали хоспитализирани; 78 (42.6%) са били изписани; 21 (11.5%) са починали. Според критериите на ISTH, ДИК е регистриран при 15 (71%) от починалите. При тях са регистрирани намалени нива на фибриноген, повишени нива на D-димер и удължено РТ около 10 дни след постъпването. Нивата на антиромбин

са били в референтни стойности при повечето, като при някои са намалели по-късно в хода на хоспитализацията [15].

В друга група от 449 пациенти с тежка COVID-19 инфекция (дихателна честота > 30/min, сатурация < 93%, PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg), 99 (22%) от пациентите са получавали профилактична доза антикоагулант в продължение на 7 дни: 94 пациенти – еноксапарин 40-60 mg/дневно, и 5 – нефракциониран хепарин (UFH) 10000-15000 U/дневно [16]. Сто тридесет и четири (29%) от пациентите са починали, като тези със СИК > 4 са били 97 (22%). При последните е установена статистически значима разлика по отношение на 28-дневната смъртност между групите, лекувани със и без хепарин, докато при СИК < 4, такава липсва. По-високите стойности на D-димер (6 пъти над нормата) се асоциират с по-тежък ход на протичане. При нива на D-димер над 3.0 mcg/ml и профилактична антикоагулантна терапия с хепарин е доказано 20% намаление на смъртността в сравнение с тези с високи нива на D-димер без антикоагулантна терапия [16].

ВЪЗПАЛЕНИЕ И КООГУЛАЦИЯ

Инфекциите, дължащи се на вируси, бактерии или гъби, се съпровождат от активиране на сложни възпалителни отговори, които са част от вродения имунитет. Включването на защитните системи активира ключови компоненти в регулацията на възпалението и коагулацията т.нар. **тромбовъзпаление**, или **имунотромбоза** [22-24]. Коагулацията се активира от възпалителния отговор по няколко начина. Полифосфати, произлизащи от микроорганизмите, активират тромбоцитите, мастоцитите и фактор XII, като стимулират вътрешната коагулационна каскада [25]. Системата на комплемента също допринася за активирането на коагулационните фактори [26, 27]. Патоген-асоцираните молекулни механизми са важни аспекти във взаимодействието между имунния отговор и коагулацията при сепсис [10, 28]. Възпалителните ефекти на цитокините водят до активиране на ендотелните клетки и до съдова увреда с протромботична характеристика [10, 29].

При критично болните с висок риск за смъртност инхибирането на тези адаптивни реакции би могло да се ползва като терапевтична стратегия. Резултатът зависи от еволюцията на инфекцията, времето и дозата на провежданото лечение. Серин-протеазните инхибитори, включително анти-тромбин, С1 конвертазата и протеин С намаляват в хода на възпалителния отговор към инфекцията [7]. Потиска се и фибринолизата – повишават се

нивата на PAI-1, а тези на D-димер не се увеличават [30, 31]. Ендотелната съдова увреда е свързана с тромбоцитопения, намаление на естествените антикоагуланти, активиране на хемостазата и развитие на ДИК. Последващото намаление на коагулационните фактори се извява късно в хода на инфекцията. Tang и сътр. показват, че СИК и ДИК са късна изява в хода на COVID-19 инфекцията, придружена с клинична картина на сепсис и полиорганна недостатъчност [15, 16]. При анализ на пациенти със сепсис и коагулопатия се установява клинична полза от използване на инхибитори на серин-протеазите като анти-тромбин и тромбомодулин [32-34].

При пациенти със SARS-CoV-2 инфекция е налице значимо възпаление, характеризиращо се с повишени нива на IL-6, CRP, CYE и фибриноген [35]. Тропизмът на вируса към ACE2 рецепторите с последващо активиране и увреждане на ендотелните клетки, води до нарушаване на естественото антикоагулантно състояние. Според данни при пациенти с COVID-19 в Wuhan, измерените плазмени нива на проинфламаторни цитокини са по-високи при пациентите в интензивно отделение в сравнение с тези в другите отделения [36]. При някои болни е налице по-силно изразен възпалителен отговор при инфекция с SARS-CoV2 – синдром на системен възпалителен отговор, цитокинова буря [37, 38]. Тя води до промени в коагулационните тестове, включително повишени нива на D-димер, особено с прогресиране на заболяването [39]. Tang и съавт. описват увеличени нива на фибриноген при всички пациенти при хоспитализацията [15]. Rapucci и кол. установяват, че пациентите с COVID-19 и остър респираторен дистрес синдром (acute respiratory distress syndrome – ARDS), изискващи механична вентилация, са с повишени нива на фибриноген, D-димер и IL-6. Завишените нива на IL-6 корелират с тези на фибриногена, показващи връзката между възпалението и прокоагулантното състояние [40].

Повишените нива на D-димер при постъпването или при проследяването са свързани с увеличаване на смъртността при инфекция с COVID-19. Пациентите, които развиват септичен шок са с повишен риск за смъртност, както и тези, които развиват ДИК, дори при липса на сепсис. Механизмите, които са свързани с активирането на коагулацията при SARS-CoV-2 инфекцията, не са напълно изяснени, но вероятно са асоциирани с възпалителния отговор, а не с характеристиките на вируса. За разлика от други РНК вируси, асоциирани с кръвоизливи, като Ебола и други хеморагични вируси, коагулопатията, свързана с SARS-CoV-2, не се характеризира със значимо кървене [5].

Ендотелопатия при COVID-19

При SARS-CoV-2 инфекцията освен ендотелната дисфункция, която се развива в хода на сепсис-индуцираната коагулопатия, са налице и локални микроциркулаторни промени [29, 41]. Вирусът се свързва с ACE2 рецептор върху ендотелните клетки, където се репликира, с последваща инфилтрация на възпалителни клетки, апоптоза на ендотелните клетки и микроваскуларни протромботични процеси [42, 43]. Това обяснява нарушенията на микроциркулацията при пациенти с COVID-19, която допринася за клиничните последици, свързани с тромботични усложнения.

ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ И КОАГУЛАЦИОНЕН СТАТУС

Преживяемост и коагулационен статус

При хоспитализацията на пациенти с COVID-19 е препоръчително да се изследват следните показатели от коагулационния статус: D-димер, протромбиново време (PT), активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), фибриноген, брой тромбоцити, които могат да предоставят значима прогностична информация. Повишените нива на D-димер при починалите, както и бързото намаляване на фибриногена при ДИК, могат да бъдат установени 7-11 дни след началото на симптоматиката [15, 18, 19]. Увеличените стойности на D-димер, PT и aPTT, както и намалената плазмена концентрация на фибриногена и на броя тромбоцити, се установяват между 7-ия-10-ия ден след постъпването, като за D-димер е възможно и по-рано – на 4-ия ден. Тези пациенти са с клиничната картина на сепсис, като някои от тях могат да развият и ДИК, дължащ се не само на COVID-19 инфекцията, но и на други причини, свързани с продължителна хоспитализация, механична вентилация и суперинфекция.

Профилактика на венозния тромбоемболизъм (VTE)

Предвид тежкия възпалителен процес при пациенти с COVID-19, при липса на противопоказания е препоръчителна антикоагулантна профилактика на венозния тромбоемболизъм (VTE). Поради това, че честотата на VTE в азиатската популация е пониска, Tang и сътр. описват, че само при 22% от пациентите е използвана профилактична доза нискомолекулен (LMWH) или нефракциониран (UFH) хепарин [16, 44, 45]. Прилагането на антикоагулантна профилактика при пациентите с COVID-19 се основава на наличието на микроваскуларни тромбози или белодробни емболии в ранните етапи от заболяването [46-48]. Пациентите с тежка клинична

картина и СИК > 4 или D-димер – 6 пъти над нормата, са били с намалена смъртност след лечение с профилактични дози нискомолекулен (еноксапарин) или нефракциониран хепарин [16].

Въпреки профилактичната антикоагулантна терапия критично болните с COVID-19 са с по-голяма честота на VTE в сравнение с тези без такава инфекция. В Нидерландия са регистрирали висока честота на VTE в интензивните отделения, съответно: при постъпването – 27%; на 7-ия ден – 11%; на 14-ия ден – 23%. Поради това при тези пациенти е повишена дозата на стандартната антикоагулантна профилактика. Две проучвания във Франция потвърждават, че при пациентите с COVID-19 в интензивни отделения е налице увеличена честота на VTE. Такава е установена и при пациенти с ARDS и COVID-19 в сравнение с тези без, съответно 11.7% /2.1% [49, 50].

Ето защо при повишен тромбогенен риск – повишени нива на D-димер, фибриноген, наднормено тегло, в много от центровете профилактичната антикоагулантна терапия се интензифицира. Прилагат се интермедиерни дози еноксапарин – 0.5 mg/kg два пъти дневно, или хепарин 7500 U три пъти дневно [51, 52]. В проучване с умерени и тежки случаи на COVID-19 и липса на ДИК 31.6% от участниците се придържат към интермедиерен антикоагулантен режим; 5.2% прилагат антикоагулантно лечение; останалите – профилактични дози за VTE [52].

МИКРОВАСКУЛАРНИ ТРОМБОЗИ: ПРЕВЕНЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

При пациенти с COVID-19 е приета концепцията за приложението на пълна доза антикоагулантна терапия с цел превенция на микроваскуларни тромбози, съпътстващи тежкия възпалителен процес [53]. Инфекцията може да доведе до развитие на ARDS, при който се установяват микротромби в белодробния паренхим и микроциркулация; синдром, подобен на асоциираните с ДИК микросъдови тромбози [54].

При предходни проучвания, свързани със сепсис, са прилагани ниски дози хепарин. Изследвания при вирусите SARS установяват, че хепаринът намалява с 50% инфекциозността на SARS-CoV при in vitro условия [55, 56]. Точните механизми са непълно изяснени. Предполага се, че хепаринът като неспецифичен полианион блокира спайковия протеин на SARS-CoV, като не позволява свързването му с рецепторите на клетката; специфично инхибира отделянето на S-протеина в активен компонент чрез Ха фактор и възпрепятства навлизането му в клетката [57, 58]. Данните относно намаляване на инфекциозността на SARS-CoV от хепарина не са клинично потвърдени.

Клинични индикации за антикоагулантна терапия

При пациенти с COVID-19 и други индикации за антикоагулантно лечение (скорошна ВТЕ или вторична продължителна профилактика за ВТЕ, предсърдно мъждене, механична клапна протеза) антикоагулацията трябва да бъде продължена в оптималния терапевтичен режим. При критично болни пациенти нискомолекулните хепарини или нефракционираният хепарин са за предпочитане пред директните орални антикоагуланти предвид краткия им полуживот и парентералното им приложение. При пациенти с COVID-19 са установени повишени нива на фибриноген, една от причините за хиперкоагулация и хепаринова резистентност. Ето защо освен измерване на аРТТ, трябва да се изследва анти-Ха фактора [59].

При критично болни с COVID-19 нивата на D-димер са изходно високи. Въпреки неспецифичността на този лабораторен показател, механичната вентилация и невъзможността за СТ-пулмоангиография и изключване на белодробна емболия, е прието прилагането на пълна доза антикоагулантна терапия. Клиничната картина на внезапно настъпила дихателна декомпенсация, ехокардиографските данни за деснокамерно обременяване, доплер-сонографските данни за дълбока венозна тромбоза на долните крайници са индикация за стандартното антикоагулантно лечение [59-61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемията с COVID-19 е свързана с патоген, чието поведение продължава да се изучава с цел оптимизиране на терапевтичното поведение, подобряване на клиничния изход и намаляване на смъртността. Данните от Wuhan, САЩ, Нидерландия, Франция предполагат, че коагулопатията при COVID-19 е резултат на възпалителния отговор към SARS-CoV-2, който води до тромбовъзпаление и тромбоемболизация. То е по-силно изразено при по-тежка клинична картина, при която се развива белодробна втресъдова коагулопатия. Нейната тежест корелира с интензитета на възпалителния отговор към патоген, към който няма придобит имунитет. Това налага коагулопатията при COVID-19 да бъде лекувана съобразно установената практика за профилактика на дълбока венозна тромбоза и стандартното поведение при лечение на СИК или ДИК. Въпреки че по-високите нива на D-димер са свързани с по-висока смъртност, само при някои проучвания е приложена антикоагулантна терапия. При COVID-19-асоцираната коагулопатия не са описани случаи на кръвене. Ако такава възникне се

препоръчва следване на стандартите за лечение на СИК и ДИК [12, 37, 60, 61].

Този обзор показва ролята на коагулопатията при инфекция с COVID-19 с оглед правилно терапевтично поведение, подобряване на клиничния изход и намаляване на смъртността.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография:

1. Layton DS, Choudhary A, Bean AGD. Breaking the chain of zoonoses through biosecurity in livestock. *Vaccine* 2017;35:5967-73.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9.
3. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Adv Virus Res* 2016;96:29-57.
4. 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;395:565-74.
5. Schnittler HJ, Feldmann H. Viral hemorrhagic fever--a vascular disease? *Thromb Haemost* 2003;89:967-72.
6. Iba T, Levy JH, Thachil J, et al. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb Res* 2019;179:11-4.
7. Iba T, Levy JH, Wada H, et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17:415-9.
8. Woei AJFJ, van der Starre WE, Tesselaar ME, et al. Procoagulant tissue factor activity on microparticles is associated with disease severity and bacteremia in febrile urinary tract infections. *Thromb Res* 2014;133:799-803.
9. Gould TJ, Lysov Z, Swystun LL, et al. Extracellular Histones Increase Tissue Factor Activity and Enhance Thrombin Generation by Human Blood Monocytes. *Shock* 2016;46:65562.
10. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 2018;16:231-41.
11. Suzuki K, Wada H, Imai H, et al. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1442-4.
12. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019.
13. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
14. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum.* 2020; In press.
15. 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.
16. 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.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.

19. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
21. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-e67.
22. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
23. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Annals of intensive care* 2017;7:117.
24. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;133:90618.
25. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:903-8.
26. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, et al. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood* 2017;129:2291-302.
27. Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, Key NS. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood* 2019;133:2186-97.
28. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8:776-87.
29. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019;17:283-94.
30. Semeraro F, Colucci M, Caironi P, et al. Platelet Drop and Fibrinolytic Shutdown in Patients With Sepsis. *Crit Care Med* 2018;46:e221-e8.
31. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. *Anesthesiology* 2018;128:657-70.
32. Iba T, Arakawa M, Ohchi Y, et al. Prediction of Early Death in Patients With Sepsis-Associated Coagulation Disorder Treated With Antithrombin Supplementation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018:1076029618797474.
33. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2006;4:90-7.
34. Yamakawa K, Levy JH, Iba T. Recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy (SCARLET): an updated meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:302.
35. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020.
36. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
37. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;131:845-54.
38. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med* 2014;25:45-8.
39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
40. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020.
41. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One* 2012;7:e32366.
42. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
43. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020.
44. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 2004;116:435-42.
45. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1877-82.
46. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European Heart Journal* 2020.
47. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200067.
48. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*.
49. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020.
50. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020.
51. Pannucci CJ, Fleming KI, Holyda K, Moulton L, Prazak AM, Varghese TK, Jr. Enoxaparin 40 mg per Day Is Inadequate for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Thoracic Surgical Procedure. *Ann Thorac Surg* 2018;106:404-11.
52. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC*; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
53. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013.
54. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:727-32.
55. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med* 2019;8.
56. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis* 2004;10:413-8.
57. Du L, Kao RY, Zhou Y, et al. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359:174-9.
58. Kam YW, Okumura Y, Kido H, Ng LF, Bruzzone R, Altmeyer R. Cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein by airway proteases enhances virus entry into human bronchial epithelial cells in vitro. *PLoS One* 2009;4:e7870.
59. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1759-66.
60. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015;125:1387-93.
61. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haem*, 2020.