

ПРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ COVID-19

**В. И. Петров^{1,2}, О. В. Шаталова¹, А. В. Пономарева¹,
В. С. Горбатенко¹, А. С. Герасименко¹**

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
¹кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии;
²Научный центр инновационных лекарственных средств, Россия**

Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19) было признано системным заболеванием, вызывающим протромботическое состояние. Молекулярные механизмы, лежащие в основе состояния гиперкоагуляции, наблюдаемого у пациентов с COVID-19, все еще не полностью изучены, хотя, по-видимому, имеет место связь между воспалительной и гемостатической системами. Специфические протромботические изменения системы гемостаза при COVID-19 ассоциируются с повышенной частотой возникновения венозных тромboэмболических осложнений. Профилактические дозы антикоагулянтов, низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин показаны всем госпитализированным пациентам. Продленная профилактика после выписки из стационара может быть рекомендована лицам с высоким риском венозных тромboэмболических осложнений и низким риском кровотечения.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатии, антикоагулянты.

Коронавирусное заболевание в 2019 г. (COVID-19) представляет собой высококонтагиозную инфекцию, этиологическим фактором является вирус SARS-CoV-2, который впервые был выявлен в Китае, в провинции Хубей (город Ухань), после чего стремительно распространился по всему миру. По данным ВОЗ на 13 мая 2021 г., общее число инфицированных составляет более 161 млн человек с развитием летального исхода в более чем 3 млн случаев [<https://covid-stat.com/ru/> дата обращения 13.05.2021].

Особенностью коронавирусной инфекции является высокая нагрузка на систему здравоохранения.

Основные мишени SARS-CoV-2 [COVID-19: эпителиальные клетки легких (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)), лимфоциты (шок), эндотелиальные клетки сосудов [коагулопатия, ассоциированная с SARS-CoV-2 (COVID-19)].

Гиперкоагуляция является признанным осложнением инфекции SARS-CoV-2. Выраженный протромботический статус, который сопровождается большим количеством тромботических событий, в особенности венозных тромboэмболических осложнений (ВТЭО), вносит вклад в неблагоприятные исходы. В связи с этим антикоагуляция стала неотъемлемой частью комплексного лечения COVID-19 [1].

Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии

Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов (см. рис.) [2, 4, 7, 8, 11]:

- 1) диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром);
- 2) легочная внутрисосудистая коагулопатия или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких;
- 3) вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- 4) тромботическая микроангиопатия;
- 5) эндотелиит.

Комбинация тромбоцитопении, пролонгированного ПВ и повышенного уровня D-димера предполагает ДВС-синдром, однако его проявление отличается от проявления, наблюдаемого при сепсисе, где тромбоцитопения гораздо более выражена, а повышение уровня D-димера не достигает значений, наблюдаемых при COVID-19. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что коагулопатия, связанная с COVID-19, представляет собой комбинацию ДВС-синдрома низкой степени и тромботической микроангиопатии легких, которая может оказывать значительное влияние на дисфункцию органов у большинства пациентов с тяжелым заболеванием [7].

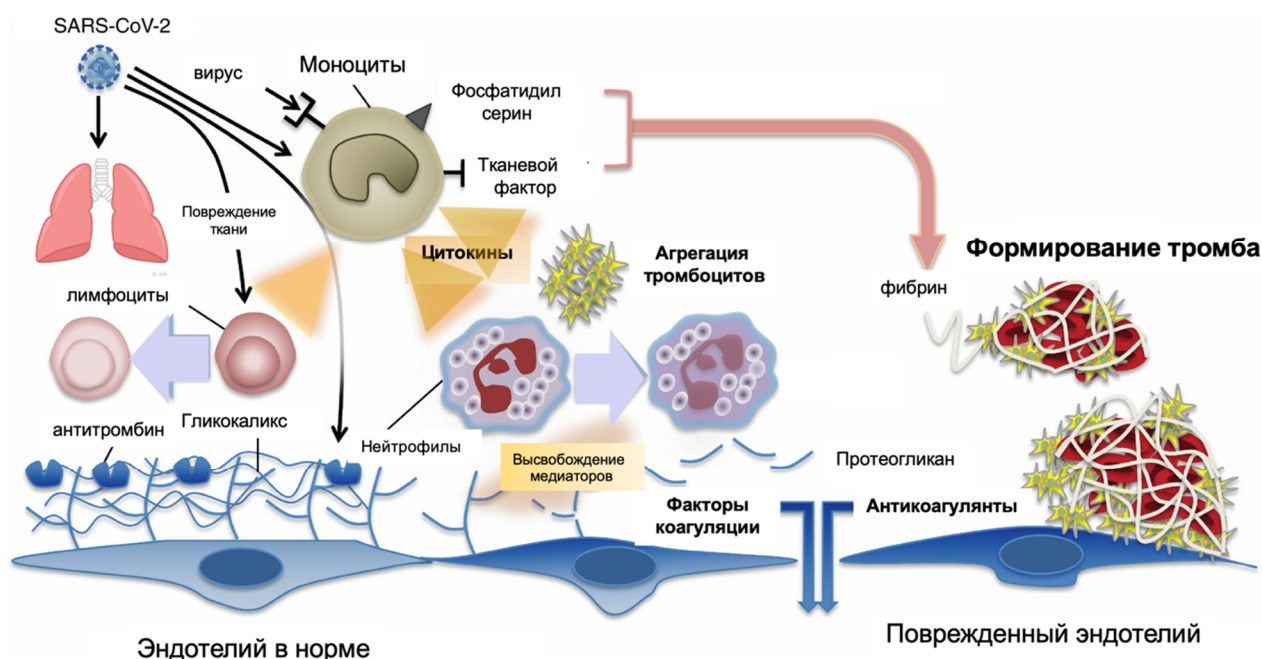


Рис. Коагулопатии при COVID-19
(*Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – Vol. 18, Is. 9. – 2020. – P. 2103–2109)

Наличие коагулопатии как части синдрома системного воспалительного ответа является частым признаком тяжелой формы COVID-19. Примерно у 20–50 % госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдаются гематологические изменения в тестах на коагуляцию (повышенный D-димер, удлинение ПВ, тромбоцитопения и/или низкий уровень фибриногена). Это состояние характеризуется скорее тромботическими, чем геморрагическими явлениями, которые связаны с коагулопатией (особенно венозной тромбоэмболией). С другой стороны, эндотелиальная дисфункция приводит к высоким уровням D-димера, тромбина и продуктов распада фибрина, тромбоцитопении и увеличению времени свертывания крови, что приводит к гипоксии и застою в легких, опосредованным тромбозом и окклюзией микрососудов, в дополнение к тромбозу [5, 9, 13, 15].

Отложение фибрина и тромбина происходит в основном в легочном микроциркуляторном русле, являясь фактором, который способствует развитию ОРДС и коагулопатии у пациентов COVID-19. Кроме того, гипоксия, возникающая при тяжелой форме COVID-19, может усугубить тромбоз [12, 14]. Помимо этого, важное значение в контексте коагулопатии, имеет снижение фибриногена, и повышенный уровень ферритина [5].

Другой важной характеристикой инфекции COVID-19 является прокоагулянтный ответ в ее острой фазе, когда реагенты острой фазы (такие как фактор VIII, фактор фон Виллебранда и фибриноген) связаны с повышенным риском тромбоза, напрямую связанным с повышенным уровнем фибриногена. В тяжелых стадиях заболевания наблюдается повышение воспалительных цитокинов [фактора некроза опухоли и интерлейкинов, в том числе ИЛ 1 и ИЛ 6]. ИЛ-6 индуцирует экспрессию тканевого фактора в макрофагах, который инициирует активацию коагуляции и образование тромбина. Фактор некроза опухоли и ИЛ-1 являются основными медиаторами подавления каскада эндогенной коагуляции. В группе пациентов с тяжелым заболеванием COVID-10 может наблюдаться цитокиновый шторм, характеризующийся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов [3, 10].

Таким образом, коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови. Наряду с признаками, характерными для развернутой фазы ДВС-синдрома в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов. Также не отмечено потребления компонентов противосвертывающей

системы антитромбина и протеина С, характерного для ДВС-синдрома, отмечаемого при сепсисе. Интерес к коагулопатии при COVID-19 связан с тем, что ее наличие ассоциируется с риском смерти. Кроме того, у больных COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбоз (табл. 1).

ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается

лишь у 0,6 % выживших больных и в 71,4 % у умерших больных. Развитие гиперкоагуляции сопряжено с риском развития тромботических осложнений.

Для верификации диагноза ТЭЛА необходимо выполнение КТ с внутривенным контрастированием, для диагностики тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей – проведение УЗИ сосудов нижних конечностей.

Таблица 1

Лабораторные маркеры гиперкоагуляции при Covid-19

Параметр	↑ или ↓
D-димер	↑
Протромбиновое время	↑
Фибриноген	↑↓
АЧТВ	↑
Фактор VIII	↑
Тромбоциты	↓
СРБ	↑

Антитромботическая терапия [1]

Алгоритм назначения антикоагулянтов в амбулаторных условиях

Легкое течение

COVID-19 легкое течение не является показанием для назначения антикоагулянтов (!)

Среднетяжелое течение (без пневмонии)

Только при наличии факторов риска тромбообразования (!) рекомендовано назначение антикоагулянтов:

1) ривароксабан 10 мг 1 раз/сут. в течение 30 дней;

2) апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут. в течение 30 дней.

Среднетяжелое течение (с пневмонией)

Только при наличии факторов риска тромбообразования (!) рекомендовано назначение антикоагулянтов:

1) НМГ;

2) ривароксабан 10 мг 1 раз/сут. в течение 30 дней;

3) апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут. в течение 30 дней.

Профилактику ВТЭО с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) стоит рассматривать для больных со среднетяжелой формой COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют

высокий риск ВТЭО, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится, прежде всего, к больным с ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифиосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системное заболевание соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

Данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов при COVID-19 нет, тем не менее, при отсутствии НМГ/НФГ, можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки).

Алгоритм назначения антикоагулянтов в условиях стационара

Антикоагулянтная терапия (профилактические дозы НФГ, НМГ) рекомендована всем госпитализированным больным COVID-19.

Длительность профилактики ВТЭО в основном ограничена периодом госпитализации.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинный скрининг на тромбоз глубоких вен у пациентов с COVID-19 без признаков или симптомов ВТЭО.

У госпитализированных пациентов с COVID-19 следует оценивать возможность развития ВТЭО в случае быстрого ухудшения легочной, сердечной или неврологической функции (АПП).

Пациенты, госпитализированные в стационар, имеют повышенный риск ВТЭО, как в период нахождения в стационаре, так и в течение длительного периода времени (до 45 дней) после выписки.

Лечебные дозы антикоагулянтов могут быть рассмотрены для пациентов в критическом состоянии.

Рекомендовано мониторировать уровень анти-Ха, а не на АЧТВ, для мониторинга дозирования нефракционированного гепарина из-за потенциальных отклонений исходного уровня АЧТВ у пациентов с COVID-19.

Рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию после выписки на протяжении трех месяцев пациентам с COVID-19, у которых в стационаре было диагностировано ВТЭО.

Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено у больных с высоким уровнем D-димера при наличии дополнительных факторов риска венозных тромбозов, а также при тяжелых проявлениях COVID-19. По предварительным совокупным данным рандомизированных исследований АТТАСС, АСТIV-4a и REMAP-CAP у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера и при этом сравнительно безопасны. Кроме того, накапливаются данные, что у больных, находящихся в блоке интенсивной терапии, рутинное увеличение дозы НМГ/НФГ до промежуточной и лечебной не улучшает клинических исходов заболевания.

У больных с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50 %.

Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбозов и осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. Препараты выбора для продленной профилактики (до 30–45 дней после выписки):

- 1) НМГ (эноксапарина 40 мг 1 раз/сут.);
- 2) ривароксабан 10 мг 1 раз/сут;
- 3) апиксабан 2,5 мг 2 раз/сут. в течение 30 дней.

В случае развития ТГВ/ТЭЛА у пациента с COVID-19 следует использовать лечебные дозы НМГ/НФГ. Применение лечебных доз НМГ/НФГ может рассматриваться также у больных с клиническим подозрением на тромботические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. Лечение ТГВ/ТЭЛА, ассоциированных с COVID-19, антикоагулянтами следует продолжать не менее 3 месяцев. После выписки предпочтительно использовать прямые пероральные антикоагулянты в общепринятых дозах, если к ним нет противопоказаний.

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов для профилактики и лечения венозных тромбозов и осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плеiotропных эффектов, однако, с другой стороны, он не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.

Противопоказания для применения антикоагулянтов:

- 1) продолжающееся кровотечение;
- 2) уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия).

Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов.

Если антикоагулянты противопоказаны, следует использовать механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей (предпочтительно перемежающуюся пневматическую компрессию).

Применение механических способов профилактики ТГВ нижних конечностей в дополнение к антикоагулянтам можно рассмотреть также у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антико-

агулянтов не требуется. Однако, если возможно, его целесообразно использовать для подбора дозы у больных с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений, при беременности. Целевые значения для профилактического применения 0,2–0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6–1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы (табл. 2).

Таблица 2

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых [1]

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
НФГ	п/к 5 000 ЕД 2–3 раза/сут.	Подкожно 7500 ЕД 2–3 раза/сут.	В/в инфузия под контролем анти-Ха активности. Начальная доза в/в болюс 80 ЕД/кг и ин- фузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч
Надропарин кальция	п/к 3 800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут. при массе тела ≤ 70 кг или 5 700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут. при массе тела > 70 кг	Подкожно 5 700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.	п/к 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.
Эноксапарин натрия	п/к 4 000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут.	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут.; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут.	п/к 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут., при клиренсе креатинина 15–30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Далтепарин натрия	п/к 5 000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5 000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут.	п/к 100 анти-Ха МЕ/кг
Парнапарин натрия	п/к 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4 250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут.	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут.	п/к 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут.
Фондапари- нукс натрия	п/к 2,5 мг 1 раз/сут.		5 мг 1 раз/сут. при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут. при массе тела 50–100 кг; 10 мг 1 раз/сут. при массе тела выше 100 кг
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут.		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут. 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут. не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут.		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут. 7 суток, затем 5 мг 2 раза/сут. как мини- мум 3 месяца

Ключевые моменты, связанные с коагулопатией при COVID-19: 1) коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) связана с повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией; 2) лабораторные маркеры при коагулопатии COVID-19 включают повышение уровня D-димера, фибриногена и удлинение АЧТВ; 3) уровни D-димера чрезвычайно высоки и отражают активацию фибри-

нолиза системно, а также в легких; 4) при COVID-19 развивается прокоагуляционное состояние, напрямую связанное с тяжестью заболевания; 5) ДВС-синдром наблюдается редко при COVID-19; 6) пациентам с COVID-19 рекомендуется профилактика антикоагулянтами прямого действия; 7) лечение антикоагулянтами снижает смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Версия 11 от 07.05.2021 г.). – Текст : непосредственный.
2. **Becker, R. C.** COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. – Text (visual) : unmediated / R. C. Becker // J Thromb Thrombolysis. – 2020. – Vol. 50. – P. 54 – 67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
3. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy. – Text (visual) : unmediated Lancet Haematol. – 2020. – Vol. 7. – P. 438 – 440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
4. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Transl Res. – 2020. – Vol. 220. – P. 1 – 13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
5. **Connors, J.** COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J. Connors, J. Levy. – Text (visual) : unmediated // Blood. Blood. – 2020. – Vol. 135. – P. 2033 – 2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
6. Covid Treatment Group. Thromboprophylaxis and anticoagulation in COVID-19 infection. – Text (visual) : unmediated Imperial College Healthcare – NHS. V 0.1 08.04.2020.
7. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10234). – P. 1417 – 1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
8. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia / D. McGonagle, J. S. O'Donnell, K. Sharif [et al.]. – Text (visual) : unmediated // The Lancet Rheumatology. – 2020. – Vol. 2 (7). – P. 437 – 445. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30121-1.
9. **Lee, S. G.** Coagulopathy associated with COVID-19 / S. G. Lee, M. Fralick, M. Sholzberg. – Text (visual) : unmediated CMAJ. – 2020. – Vol. 192. – P. 583. doi: 10.1503/cmaj.200685.
10. **Marietta, M.** COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) / M. Marietta, W. Ageno, A. Artoni. – Text (visual) : unmediated // Blood Transfus. – 2020. – Vol. 18. – P. 167 – 169. doi: 10.2450/2020.0083-20
11. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis / F. Ciceri, L. Beretta, A. M. Scandroglio [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Crit Care Resusc. – 2020.
12. **Tang, N.** Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 in patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen. – Text (visual) : unmediated // J Thromb Haemost. – 2020 doi: 10.1111/jth.14817.
13. **Thachil, J.** ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando. – Text (visual) : unmediated // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 1023 – 1026. doi: 10.1111/jth.14810.
14. **Vivas, D.** Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología / D. Vivas, V. Roldán, M. A. Esteve-Pastor. – Text (visual) : unmediated // Rev Esp Cardiol. – 2020. – Vol. 73. – P. 749 – 757. doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.006.
15. **Wang, J.** Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series / J. Wang, N. Hajizadeh, E. E. Moore. – Text (visual) : unmediated // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 1752 – 1755. doi: 10.1111/jth.14828.