

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15

НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Рябикина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Нарушения гемостаза при COVID-19 играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. Умение выявлять факторы и группы риска развития тромботических осложнений, интерпретировать показатели периферической крови и коагулограммы в динамике, знание диагностических критериев возможных нарушений гемостаза (ДВС-синдрома, сепсис-индуцированной коагулопатии, антифосфолипидного, гемофагоцитарного, гиперкоагуляционного синдромов и др.) необходимы для определения объёма обследования, дифференцированного назначения адекватной терапии (в том числе антикоагулянтов, компонентов крови, плазмафереза), что определяет большую эффективность комплексного лечения и прогноз пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус-индуцированная коагулопатия, факторы риска тромбозов, гиперкоагуляционный синдром, ДВС-синдром, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины, плазмаферез.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru

VIOLATION OF HEMOSTASIS IN CORONAVIRUS INFECTION

Yu.V. Shatohin, I.V. Snezhko, E.V. Ryabikina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Hemostatic disorders in COVID-19 play an important role in the pathogenesis and clinical implications of the disease. The ability to identify factors and risk of developing thrombotic complications, to interpret the peripheral blood and coagulation dynamics, knowledge of diagnostic criteria possible of hemostatic disorders (DIC, sepsis-induced coagulopathy, antiphospholipid, hemophagocytic, hypercoagulation syndromes, etc.) are necessary to determine the scope of the survey, differentiated prescription of adequate therapy (including anticoagulants, blood components, plasmapheresis), which determines a greater efficiency of complex treatment and prognosis of patients with COVID-19.

Keywords: coronavirus-induced coagulopathy, risk factors for thrombosis, hypercoagulation syndrome, DIC syndrome, anticoagulants, low-molecular-weight heparins, plasmapheresis

For citation: SHatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(2):6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru

Наиболее ярким клиническим проявлением COVID-19, новой коронавирусной инфекции (НКИ), является лёгочное поражение. Однако при НКИ в первую очередь страдает свёртывающая система крови, происходят нарушения коагуляции, которые часто бывают скрыты и нераспознаны, но играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания [1, 2, 3, 4]. «Внутрисосудистое свертывание крови при Covid-19 определяет весь ход болезни», — так назвал своё интервью от 5.06.2020 г. ведущий специалист нашей

страны в области гемостазиологии академик А.Д. Макацария¹.

Внедрение коронавируса в организм и взаимодействие его с толл-подобными рецепторами индуцирует чрезмерную, неконтролируемую реакцию врождённого иммунитета с выбросом несбалансированного количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-18, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10), что носит название «цитокинового шторма». Тяжесть поражения легких коррелирует со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами, а также их большим количеством в периферической крови. Нейтрофилы являются основным

¹ Макацария А.Д. Внутрисосудистое свертывание крови при Covid -19 определяет весь ход болезни, интервью от 5.05.2020 <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/vnutrisosudistoe-svertyvanie-krovi-pri-covid-19-opredelyaet-ves-khod-bolezni/>

источником хемокинов и цитокинов (наряду с CD8 и CD4 Т-лимфоцитами), внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET), что приводит к поражению лёгких и блокаде микроциркуляции, развитию так называемых «иммунотромбозов» [1, 2, 3, 4]. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору. Он выделяется моноцитами, а также повреждёнными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотелиальными клетками. В результате образуется тромбин, что приводит к тромбозам альвеолярных капилляров [5]. В западной литературе даже появился термин «лёгочная интраваскулярная коагуляция». Это процесс внутрисосудистого свертывания в капиллярах лёгкого, который играет важную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В развитии гиперкоагуляции при НКИ придается значение микровезикулам — цитоплазматическим микрочастицам, происходящим из тромбоцитов (PLT) и моноцитов, которые обладают прокоагулянтными свойствами [6]. Увеличение количества микрочастиц экзосом в целом и в том числе за счёт числа тромбоцитарных и лейкоцитарных микрочастиц может быть использовано как маркер активации системы гемостаза и повышенного риска тромботических осложнений [7].

Коронавирус-индуцированная коагулопатия (КИК) в начальных стадиях заболевания характеризуется развитием гиперкоагуляции без признаков потребления и ДВС-синдрома. Отмечается значительное повышение концентрации D-димера в крови. Количество PLT умеренно снижено ($PLT < 150 \times 10^9$ /л находят у 70 – 95% больных), незначительно удлинено протромбиновое время (ПВ), повышен фибриноген (ФГН) как «белок острой фазы воспаления». Концентрация в крови антитромбина III (АТ III) редко снижается менее 80%, концентрация протеина С существенно не меняется. То есть КИК не имеет типичных признаков потребления ФГН и PLT. Микроангиопатии нет [4]. Мониторинг ПВ, D-димера, количества PLT и ФГН может помочь в определении прогноза госпитализированных пациентов с НКИ [3]. Если эти параметры стабильны или улучшаются на фоне клинического благополучия, это даёт дополнительную уверенность в постепенном прекращении лечения. Кратность определения D-димера, ПВ, ФГН и количества PLT зависит от тяжести НКИ: у госпитализированных больных при лёгком варианте течения анализ берется 1 раз в 4 – 5 дней, при средней тяжести — 1 раз в 2 дня, при тяжёлом течении — ежедневно,

внеочередной — при усугублении тяжести по COVID-19 [4]. Для выявления нарушений гемостаза и нарастания риска тромботических осложнений (частота ВТЭО у пациентов с НКИ достигает 27 – 69% [8]) или геморрагических осложнений, а также развития тромбоза микроциркуляции и полиорганной недостаточности важное значение имеет мониторинг таких показателей, как D-димер, ФГН и количества PLT, ПВ, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа, триглицериды, ферритин [1, 9].

Если возникающая при тяжёлом течении инфекции вторичная активация свёртывания крови выходит из-под контроля эндогенных антикоагулянтных механизмов, а острая генерализованная воспалительная реакция приводит к обширному повреждению эндотелия сосудов, осложнением может быть острый ДВС-синдром с последующей ишемией тканей, ведущей к развитию полиорганной недостаточности [3]. Если у выживших пациентов с НКИ ДВС регистрировали лишь в 0,6% наблюдений, то у умерших — уже в 71,4% случаев [10].

Наличие коагулопатии, артериального и венозного тромбоза при НКИ ассоциируется с риском смерти [4]. Анализ секционных данных пациентов, погибших от НКИ, указывает на наличие помимо диффузного повреждения альвеол, множества тромбозов мелких сосудов лёгких и связанных с ним множественных геморрагий в альвеолах [11]. В тромботический процесс в лёгких вовлечены мегакариocyты, формирующие тромбы богаты не только фибрином, но и PLT. Отмечаются признаки тромботической микроангиопатии в легких. Данные электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неопангенеза [4].

Патогенез ДВС-синдрома при НКИ представлен тремя взаимосвязанными между собой процессами: цитопатическим повреждающим действием вируса на эндотелиальные клетки сосудов, «цитокиновым штормом» с выбросом высокомолекулярного фактора Виллебранда (VWF), стимулирующим активацию как плазменного, так и тромбоцитарного путей свёртывания крови, и развитием системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра [2].

Определяющим для диагностики КИК является определение уровня D-димера.

Выявлена зависимость между повышением уровня D-димера и степенью тяжести пациентов, необходимостью проведения более

интенсивной терапии, прогнозом заболевания [10, 12, 13]. Tang et al. [10] показали, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти: у умерших средний показатель составлял в среднем 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших — 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл. Уровень D-димера > 2500 нг/мл являлся независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического у 4103 пациентов с подтвержденной НКИ наряду с насыщением крови кислородом < 88%, уровнем ферритина > 2500 нг/мл и СРБ > 200 мг/л [14]. Пациентов, у которых уровень D-димера повышен в 3–4 раза, следует госпитализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина [1, 3, 4].

Такое же значение имеет и другой маркер активации свертывания и фибринолиза — продукты деградации фибрина (ПДФ). У умерших с НКИ средняя концентрация ПДФ в плазме составила 7,6 мкг/мл, в то время как у выживших — 4,0 мкг/мл ($p < 0,001$) при нормальных значениях < 5,0 мкг/мл [1, 2, 10].

При НКИ увеличение показателя ПВ ассоциируется с тяжестью состояния, является фактором риска развития ОРДС [3].

Другим значимым диагностическим тестом является количество PLT.

В начале заболевания для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения (ТЦП). По данным мета-анализа 9 исследований, включавших 1779 пациентов с COVID-19, при сравнении подгрупп выживших и умерших взвешенная разность средних значений PLT составила $48 \times 10^9/\text{л}$. Прогностически неблагоприятным

был уровень $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{л}$; у наиболее тяжелых пациентов уровень PLT варьировался от 35 до $29 \times 10^9/\text{л}$ [1, 15]. ТЦП является своего рода предиктором высокой смертности при сепсисе: она ассоциировалась с 5-кратным увеличением риска летального исхода [15]. Количество PLT рекомендовано использовать в качестве показателя тяжести заболевания при госпитализации [1].

Содержание ФГН повышается при воспалении, что объясняет сильную корреляцию ($R^2 = 0,506$) между концентрациями ФГН плазмы и интерлейкина-6 [16]. Важна его динамика в сторону снижения, что может свидетельствовать об усугублении ДВС-синдрома [2].

Концентрация антигена VWF повышена у большинства пациентов с COVID-19 в 4–6 раз по сравнению с нормой [6, 17], что отражает тяжесть эндотелиального повреждения. По мнению авторов [18], основу артериальных тромбозов составляет VWF, который совместно с тромбоцитами формирует так называемые «белые» артериальные тромбы.

В тяжелых случаях при клиническом ухудшении, нарастании уровня D-димера, ТРЦ и / или снижении концентрации ФНГ показано определение уровня мономеров фибрина (эти параметры внесены в критерии явного ДВС-синдрома Международного общества тромбоза и гемостаза) (табл. 1), факторов II и V, а также АТ III [1]. Однако нет необходимости всем мониторировать плазменную активность АТ III, но это должно выполняться при ДВС-синдроме, сепсисе или резистентности к гепарину [3]. Снижение АТ III может быть объяснено не только потреблением вследствие НКИ, но и проводимой гепаринотерапией, которая сама по себе приводит к истощению АТ III [3].

Таблица 1

Критерии явного ДВС-синдрома Международного общества тромбоза и гемостаза [3]

Показатель	Балл	Значения показателя
Количество PLT (на $10^9/\text{л}$)	2	<50
Количество PLT (на $10^9/\text{л}$)	1	≥ 50 , <100
ПДФ/D -димер	3	Сильно повышен
ПДФ/D -димер	2	Умеренно повышен
ПВ	2	≥ 6 сек
ПВ	1	≥ 3 сек, <6сек
ФГН(мг\мл)	1	<100

Примечание: диагноз ДВС-синдрома устанавливается при наличии 5 баллов по этим критериям.

По мнению авторов [2], для диагностики ДВС-синдрома необходимо определение продуктов паракоагуляции: растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), фибринолиза (D-димеров и ПДФ), эритроцитов в виде шизоцитов в мазке крови. Целесообразна оценка фибринолитической активности по XII-а зависимо фибринолизу и уровню плазминогена (его снижение характеризует раннее начало синдрома потребления и является прямым показателем к заместительной терапии свежезамороженной плазмой (СЗП)). При снижении активности АТ III в плазме крови ниже 70% также показана СЗП [2].

Нарастание лабораторных и клинических признаков ДВС у пациентов с НКИ свидетельствует о высочайшем риске быстрого развития септического шока и полиорганной недостаточности, что значительно увеличивает риск смерти [1]. Позднее начало антикоагулянтной терапии является неблагоприятным фактором.

При сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК)/ДВС происходит угнетение фибринолиза вследствие повышенной продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что сопровождается тромбообразованием и органной дисфункцией [19]. В критерии СИК входят увеличение показателя ПВ, выраженность ТЦП и тяжесть состояния пациента по шкале SOFA [14, 20] (табл. 2). При ДВС/СИК снижается плазменная активность АТ III, протеина С [21]. В диагностике и прогнозе течения сепсиса имеет значение уровень прокальцитонина: < 0.5 мкг/л — низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; > 0.5 мкг/л — пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция [22]. При сепсисе перспективно применять рекомбинантный тромбомодулин и препараты рекомбинантного активированного протеина С (дротрекोगина альфа) в сочетании с низкомолекулярным гепарином (НМГ), препаратом рекомбинантного АТ III [1].

Следует отличать КИК от других синдромов и заболеваний, протекающих с тромботическими осложнениями (табл. 2) [3].

Цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающие гипервоспаление у пациентов с НКИ, индуцируют синтез ферритина, высокий уровень которого ассоциируется с синдромом активации макрофагов (САМ) / гемофагоцитарным лимфоцитозом (ГЛГ), полиорганной недостаточностью и смертностью пациентов с НКИ [4]. Около 50% больных имеют поражение лёгких, включая ОРДС (основная причина смерти пациентов с НКИ), около 30% — поражение почек [23]. Лабораторные показатели прогрессирующего САМ: двух-трёхкратная цитопения,

нарастание уровня ферритина, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гипонатремия, снижение уровня ФГН, АТ III, пролонгирование ПВ и АЧТВ (см. табл. 2). Гипервоспаление при COVID-19 может манифестировать цитопенией (ТЦП и лимфопения), коагулопатией (ТЦП, гипофибриногенемия и повышение уровня D-димера крови), повреждением тканей / гепатитом (повышение уровня ЛДГ и аминотрансфераз сыворотки крови) и активацией макрофагов / гепатоцитов (повышение уровня ферритина сыворотки крови) [3,4]. Гемофагоцитоз костного мозга не является обязательным для диагностики ГЛГ [1].

К тромботическим микроангиопатиям относятся атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), которые имеют сходные клинические проявления в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии (ГА), ТЦП потребления и ишемического повреждения органов. Обусловлен аГУС дезрегуляцией системы комплемента, следствием чего является её неконтролируемая активация. В основе патогенеза ТТП лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS13-плазменного белка, регулирующего взаимодействие PLT с VWF. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 является причиной потребления PLT в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистый механический гемолиз и клинические проявления ТТП [3] (см. табл. 2). Для расщепления артериальных тромбов и локализуемого в артериальных тромбах больших количеств VWF необходима металлопротеиназа ADAMTS 13 [24], что обосновывает применение рекомбинантного препарата ADAMTS 13 [19].

Антифосфолипидный синдром (АФС) может осложнить течение НКИ [3, 4]. Его следует исключить независимо от возраста в случае высокоподозрительных клинических и лабораторных проявлений (венозный и артериальный тромбоз, возникающий на фоне гепаринотерапии, или необъяснимое удлинение АЧТВ) (см. табл. 2). Катастрофическая форма АФС (КАФС) — наиболее тяжелая форма синдрома с вовлечением различных органов за относительно короткий период времени. Наличие в анамнезе диагноза АФС и / или клинических проявлений циркуляции АФА весьма важны для диагностики КАФС, однако почти у половины КАФС-пациентов в анамнезе отсутствует АФА-циркуляция. Почти у половины пациентов с картиной тромботического шторма наблюдается циркуляция АФА, но, к сожалению, часто отсутствует детальный анализ АФА-профиля [25]. ОРДС является одним наиболее частых

Таблица 2

**Изменения параметров гемостаза
при различных заболеваниях и синдромах [3]**

Параметры	КИК	ДВС/СИК	АФС	ГФС	ГУС	ТТП	ГИТII
Тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные тромбозы	микро- тромбозы	венозные / артериаль- ные тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные / арте- риальные тромбозы	микротром- бозы, веноз- ные / арте- риальные тромбозы	венозные / артериаль- ные тром- бозы
PLT	→↓	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
D-димер	↑↑	↑	↑	→	→	→	↑
АЧТВ	→	↑	↑↑	→			→
ПВ	↑	↑	→	→			→
ФГН	↑	↓↓	→	→	→	→	→
АТ III	→	↓↓	→	→	→	→	→
АФА	+	Нет	++	Нет	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	+	Нет	Нет	Нет	+++	Нет	Нет
Мультимеры VWF	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
Шизоциты	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
ADAMTS13, %	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<10	> 10
ГИТ-антитела	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	++

Примечание: КИК — коронавирус-индуцированная коагулопатия; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК — сепсис-индуцированная коагулопатия; АФС — антифосфолипидный синдром; ГФС — гемофагоцитарный синдром; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ФГН — фибриноген; АТ — антитромбин.

проявлений полиорганной недостаточности у пациентов с КАФС (в 25% случаев, по данным регистра КАФС). Летальность при КАФС, несмотря на интенсивную терапию, достигает более 50%. Иммунный механизм развития ОРДС у пациентов с КАФС доказывает обнаружение АФА в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже [25]. При наличии волчаночного антикоагулянта нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ при назначении гепарина [3]. Комбинированная терапия глюкокортикостероидами с гепарином и плазмаферез или с внутривенным введением человеческого иммуноглобулина предпочтительнее по сравнению с терапией отдельными группами

препаратов в качестве лечения первой линии у пациентов с КАФС [26].

Показано, что плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии КАФС, микроангиопатической ГА, ассоциированной с АФС [25]. Его эффективность связана с удалением АФА, провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1, IL-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления. Заместительная терапия СЗП необходима в особенности при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической ГА (появление большого числа шизоцитов) с целью восполнения уровня естественных антикоагулянтов. Весьма эффективно применение концентратов АТ III и протеина С [25].

Гепарин-индуцированная ТЦП II типа (ГИТ II) возникает вследствие образования антител против комплекса гепарина с тромбоцитарным фактором 4, содержащимся в α -гранулах PLT, вследствие чего выделяются прокоагулянтные фосфолипиды. Клинически ГИТ II проявляется через 5 – 14 дней после начала гепаринотерапии, проявляется артериальными или венозными тромбозами и ТЦП менее $100 \times 109/\text{л}$ или уменьшением количества PLT на 50% от исходного уровня при исключении других причин ТЦП (см. табл. 2). У пациентов с ГИТ II для профилактики и лечения ВТЭО рекомендуется использовать фондапаринукс натрия [3].

Таким образом, с одной стороны, НКИ может возникать на фоне других имеющихся заболеваний (у пациентов с АФС, ТТП и т.д.), а с другой — эти заболевания способны осложнить течение НКИ, например, могут появиться волчаночный антикоагулянт, ГИТ II, развиться сепсис и т.д., и тогда происходит сочетание КИК с другими нарушениями гемостаза [3].

Основной и доступной терапией КИК является лечение НМГ [3, 4, 26].

Гепарин используется в клинической практике преимущественно как антикоагулянт. Однако спектр его эффектов значительно шире: противовоспалительный, антипролиферативный, гиполипидемический, антикоагулянтный, противоотечный и др. Использование НМГ, НФГ подробно изложено в регламентирующих документах и работах ведущих специалистов [1 – 4, 23, 27]. Назначение НМГ в лечебных дозах показано всем госпитализированным пациентам с поражением лёгких (при отсутствии противопоказаний — продолжающееся кровотечение, снижение количества PLT ниже $25 \times 109/\text{л}$, первичное нарушение гемостаза) [4]. В случае недоступности НМГ возможно использование НФГ. НФГ используется при почечной недостаточности. Одним из патогенетически обоснованных методов профилактики и терапии микрососудистого тромбоза в тканях легких может быть использование ингаляций НФГ, что позволяет реализовать как местное, так и системное действие этого препарата [27]. Цель исследования NOPE — показать улучшение функции легких и возможности прекращения ИВЛ в результате ингаляции гепарина и N-ацетилцистеина [3].

Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у пациентов с НКИ отмечены выраженные признаки активации системы гемостаза, которые характеризуются как повышением отдельных маркеров гиперкоагуляции, так и значимым усилением генерации тромбина на фоне угнетения работы системы протеина С [28].

Возможными причинами гепаринорезистентности могут быть большое количество белков острой фазы (СРБ, Fibr, фактор VIII), VWF, низкая плазменная активность антитромбина III, ГИТ II [3].

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при парентеральном введении НМГ не требуется. Оно может быть рассмотрено у пациентов с повышенным риском кровотечений и / или тромбоза, с почечной недостаточностью. Целевые значения для профилактического применения — 0,2 – 0,6 анти-Ха ед./л, для лечебных доз — 0,6 – 1,0 анти-Ха ед./мл [3, 4]. Однако Ройтман Е.В. и соавт. показали, что для достижения антитромботического эффекта требуется коррекция дозы НМГ с учётом веса тела пациента, а целевым значением анти-Ха активности является 0,65 МЕ/мл. Анти-Ха активность ниже данного значения может служить указанием на необходимость коррекции дозы НМГ у пациентов с КИК [29].

Продлённая профилактика у больных с COVID-19 после выписки (предпочтительно с помощью НМГ) может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы НМГ по другим показаниям. Противопоказания для использования профилактических доз НМГ / НФГ — продолжающееся кровотечение, уровень PLT ниже $25 \times 109/\text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное ПВ и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ / НФГ [3, 4].

Трансфузионные (компоненты крови — СЗП, концентрат PLT, криопреципитат) и лекарственные средства (концентраты факторов свертывания, ингибиторы фибринолиза, рекомбинантный активированный VII фактор свертывания, концентрат АТ) для коррекции нарушений системы гемостаза у пациентов с НКИ назначаются по общим правилам [23, 30].

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество PLT $> 20 \times 109/\text{л}$, плазменную концентрацию ФГН $> 2,0 \text{ г/л}$; с кровотечениями соответственно $> 20 \times 109/\text{л}$, $> 2,0 \text{ г/л}$, $< 1,5$. При концентрации ФГН $< 1,5 \text{ г/л}$ вводится криопреципитат. При ТЦП и отсутствии кровотечения порог переливания PLT $20 \times 109/\text{л}$, перед люмбальной пункцией или при кровотечении — $50 \times 109/\text{л}$. Если кровотечение продолжается, может быть использован рекомбинантный активированный фактор свертывания VII [27]. Универсальным препаратом для лизиса венозных и артериальных тромбов является СЗП, которая содержит и компоненты системы фибринолиза, и ADAMTS 13. В перспек-

тиве в терапии артериальных тромбозов найдёт свое применение рекомбинантный препарат ADAMTS 13 [18].

Согласно методическим рекомендациям «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с НКИ COVID-19 (2020)» [24], при наличии признаков ГЛГ, ДВС-синдрома, АФС, тромботической микроангиопатии рекомендуется рассмотреть использование плазмообмена до развития выраженных органных дисфункций с замещением СЗП, а при отсутствии достаточного объема СЗП — плазмообмена с плазмасорбцией. Использование плазмообмена в настоящее время включено в клинические рекомендации по лечению НКИ в ряде стран (Китай, США и др.), входит в рекомендации Американского общества афереза 2019 г. при лечении ГЛГ и тромботических микроангиопатий [2, 23]. При плазмообмене наряду с СЗП от обычных доноров рекомендуется рассмотреть применение СЗП от доноров-реконвалесцентов НКИ в дозе, не превышающей 20 мл/кг/сут. [2, 4, 23]. Трансфузия плазмы доноров-реконвалесцентов НКИ в настоящее время включена в клинические рекомендации по лечению НКИ в ряде стран (Китай, США и др.) [4, 23].

Мировая система здравоохранения столкнулась не только с такими трудностями, как нехватка средств для дезинфекции рук, средств индивидуальной защиты, аппаратов ИВЛ, количества больничных коек, лекарственных препаратов, но также и проблемами в поставке компонентов крови. Быстро снижается число доноров в результате их социального дистанцирования: некоторые из доноров болеют, некоторые добровольно переходят на режим карантина,

доноры боятся контакта с вирусом SARS COV-2, растёт число инфицированных вирусом. Менеджмент крови пациента (МКП) — это основанный на фактических данных комплекс мер по оптимизации медицинских и хирургических показателей путем клинической коррекции показателей и сбережения собственной крови пациента для снижения давления на службу крови. Запасы продуктов крови могут снизиться до критического уровня [31]. Современный подход в трансфузиологии ориентирован в первую очередь на пациента, переливание проводится только в соответствии с терапевтической необходимостью, по принципу лучшее то, что нужно, и приоритетом современного подхода являются безопасность и здоровье пациента [32].

В этой связи важно выявлять пациентов с высокой угрозой развития тромботических осложнений. А.И. Воробьев [18], А.П. Момот [33] описали гиперкоагуляционный синдром (повышенная свертываемость крови, состояние тромботической готовности). Это очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, с клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции и активации факторов свертывания крови (табл. 3), но без наличия острого тромбоза. Гиперкоагуляционный синдром сопутствует многим патологическим состояниям (эритроцитозу, гипертромбоцитозу, повреждениям эндотелиальной сосудистой стенки различной этиологии — травматической, воспалительной, атеросклеротической, антифосфолипидному синдрому, опухолям и др.), с такими проявлениями, как, например, тромбирование иглы при венепункции, или замедление венозного

Таблица 3

Диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома [20]

Параметры	Значение
Время свертывания крови по Ли-Уайту	Укорочение
АЧТВ	Укорочение
Протромбиновый индекс	Увеличение
Концентрация Fibr	Увеличение
РФМК	Увеличение до 5 – 8 мг%
ХIIa-зависимый фибринолиз	Замедление от 13 до 50 мин
PLT	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация PLT	Повышена
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

кровотока, преходящие и начальные признаки органной дисфункции [18, 33].

При сохраняющихся факторах риска и их умножении (операцией, травмой, воспалительной реакцией, неотложным состоянием, приемом эстрогенов и др.) гиперкоагуляционный синдром проявляется тромбозом. Состояние тромботической готовности может являться основанием к проведению первичной или вторичной тромбопрофилактики [33]. Если современные возможности медицины ограничены в радикальном исправлении врожденных дефектов (мутации фактор V Лейден, протромбина и др.), то, например, замещение дефицита физиологических антикоагулянтов, назначение фолатно-витаминного комплекса при гипергомоцистеинемии и другие виды патогенетической терапии позволяют модифицировать предрасположенность к тромбозу, снижая вероятность его манифестации [33]. Лечение гиперкоагуляционного синдрома практически всегда включает в себя и терапию основного заболевания [18].

Профилактическое лечение в первую очередь целесообразно проводить пациентам в группе повышенного риска развития тромботических осложнений при НКИ [1, 2].

При отсутствии возможности к применению НМГ могут использоваться пероральные антикоагулянты (ПОАК), такие как апиксабан 5 – 10 мг в сутки и ривароксабан 15 – 20 мг в сутки.

ПОАК в течение 30 дней для амбулаторного лечения лёгкой и средней степени тяжести пациентов назначаются при наличии факторов риска тромбообразования [34] у больных с сильно ограниченной подвижностью, тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбозом лёгочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, носителям ряда тромбофилий (дефициты АТ, протеинов С или S, АФС, 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 и др.) [4]. Не рекомендовано использовать ривароксабан с достоверным АФС и артериальными тромбозами из-за высокого риска рецидивирующих тромбозов [26]. Пациентам, получающим ПОАК по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях НКИ, их приём можно продолжить.

В период реконвалесценции при постковидном синдроме сохраняется риск венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) и

требуется проведение терапии ПОАК, как и при прочих рисках ТЭЛА, минимум на протяжении 2-х недель после исчезновения основных симптомов заболевания [2].

Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов со статинами, антиагрегантными препаратами и ПОАК [35]. Данные о клиническом значении взаимодействий антитромботических препаратов и лекарственных средств для лечения COVID-19 представлены в таблицах, публикуемых Группой по лекарственным взаимодействиям университета Ливерпуля, и обсуждаются в документах, подготовленных международными группами экспертов [27, 36].

Больным без симптомов НКИ при наличии контактов или с минимально выраженными симптомами НКИ можно рассмотреть назначение антиагрегантов и гепариноидов без значительного увеличения риска кровотечений. Дипиридамол (75 мг 3 раза в сутки, согласно инструкции), являясь антиагрегантом и вазодилататором, ингибирует фосфодиэстеразу, блокирует обратный захват аденозина (который действует на А2-рецепторы тромбоцитов и активирует аденилатциклазу), ингибирует синтез тромбоксана А2, снижает репликацию вируса, подавляет избыточную реактивность и адгезию PLT к эндотелию, усиливает эффекты интерферона типа I [1, 37]. Сулодексид (естественная смесь быстродвижущейся гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%) 250 ЛЕ 1 капсула за 1 час до еды 2 раза в сутки) подавляет активированный фактор X, усиливает синтез и секрецию простациклина PGI₂, снижает концентрацию ФНГ, повышает концентрацию плазминогена, снижает концентрацию его ингибитора, восстанавливает функциональную целостность сосудов. Оказывает антиагрегантное, антитромботическое, ангиопротекторное, гиполипидемическое, фибринолитическое действие при ангиопатиях с повышенным риском тромбообразования [1, 2].

Выводы

Нарушения коагуляции не только приводят к возникновению клинически значимых тромботических осложнений, но и играют роль в патогенезе НКИ, в том числе при поражении лёгких. Поэтому лечение НКИ является составной и необходимой частью комплексного лечения НКИ. Эффективность терапии НКИ оказывает влияние на тяжесть и прогноз пациентов с COVID-19

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2. *Вестник РАМН*. 2020;75(3):214–225. DOI: 10.15690/vramn1336.
2. Рекомендации МГНот по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под редакцией проф. Воробьева П.А. и проф. Елыкомов В.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020;5-6. DOI: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
3. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30(5):645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
4. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 9 (26.10.2020)*. 235 с.
5. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(6):1511–1513. DOI: 10.1111/jth.14818.
6. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, 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(7):1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850
7. Сироткина О.В., Ермаков А.И., Гайковская Л.В., Кудлай Д.А., Вавилова Т.В. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):35-40 DOI: 10.25555/THR.2020.4.0943
8. Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e134–e137. DOI: 10.1111/bjh.16908
9. Nicastri E, Petrosillo N, Ascoli Bartoli T, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, et al National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep.* 2020;12(1):8543. DOI: 10.4081/idr.2020.8543
10. 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(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
11. *Патологическая анатомия COVID-19: Атлас*. Под общей ред. О. В. Зайратьянцев. Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, 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.
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
15. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
16. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854
17. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
18. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116–122. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122
19. Галстян Г.М., Кречетова А.В., Васильев С., Орел Е.Б., Пустановой Л.А., Егорова Е.О., и др. Система фибринолиза при сепсисе у больных в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;57(2):41–47. eLIBRARY ID: 18030255
20. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046
21. Takeda M, Moroi R, Harada T, Abe M, Terada T, Namiki M. Relationship between protein C and antithrombin III deficiencies in sepsis without disseminated intravascular coagulation status. *Crit. Care.* 2008;12(Suppl. 5):40. DOI: 10.1186/cc7073.
22. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1511–1513. DOI: 10.1111/jth.14818
23. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;51:9–120. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120
24. Denorme F, Langhauser F, Desender L, Vandenbulcke A, Rottensteiner H, Plaimauer B, et al. ADAMTS13-mediated thrombolysis of t-PA-resistant occlusions in ischemic stroke in mice. *Blood.* 2016;127(19):2337–45. DOI: 10.1182/blood-2015-08-662650
25. Бицадзе В.О., Хизроева Д. Х., Идрисова Л. Э., Абрамян Р. Р., Андреева М. Д., Макацария А. Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;2:32-53 DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053
26. Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Нурбаева К.С., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0940
27. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. DOI: 10.1111/jth.14810.
28. Матвиенко О.Ю., Корсакова Н.Е., Лернер А.А., Шведова Т.Н., Папаян Л.П. Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS – COV -2. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:52-56. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0946
29. Ройтман Е.В., Буланова А.Ю., Печенникова В.М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и анти-фактора ХФ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:57-67. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0946
30. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ.* 2020;192(21):E583. DOI: 10.1503/cmaj.200685

31. Поддержание безопасного и достаточного кровоснабжения во время пандемической вспышки коронавирусной болезни (COVID-19) Временное руководство. WHO; 2020.
32. Shander A, Goobie SM, Warner MA, Aapro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, et al. Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesth Analg*. 2020;131(1):74-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000004844.
33. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. *Современные методы распознавания состояния тромботической готовности*. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. ISBN 978-5-7904-1176-2
34. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(выпуск 2):2-52.
35. Шляхто Е.В., Конради О.А., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):8-27. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
36. Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571.
37. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(7):1205-1215. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.04.008

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Information about authors:

Yuri V. Shatokhin – Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru

Irina V. Snezhko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru

Elena V. Ryabikina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827. e-mail: ryabikel@mail.ru

Получено / Received: 27.01.2021

Принято к печати / Accepted: 29.04.2021