

COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии

Явелов И. С., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре рассматриваются изменения показателей системы гемостаза у больных COVID-19 и анализируется их практическое значение. Рассматриваются современные подходы к профилактике и лечению тромботических/тромбоэмболических осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: тромбоз, гемостаз, анти тромботическая терапия, гепарин, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/04-2020

Рецензия получена 29/04-2020

Принята к публикации 30/04-2020



Для цитирования: Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment

Yavelov I. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

In this review changes of hemostatic parameters in patients with COVID-19 and their practical value are discussed. Current approaches to prevention and treatment of thrombotic/thromboembolic complications in patients with COVID-19 are considered.

Key words: thrombosis, hemostasis, antithrombotic therapy, heparin, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Yavelov I. S.* ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521.

*Corresponding author:
yavelov@yahoo.com

Received: 28/04-2020

Revision Received: 29/04-2020

Accepted: 30/04-2020

For citation: Yavelov I. S., Drapkina O. M. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2571. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ДИ — доверительный интервал, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ТЭО — тромботические/тромбоэмболические осложнения, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция), RR — относительный риск.

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, — характеризуется активацией системы гемостаза, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к развитию коагулопатии потребления. В настоящее время остаётся не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной этих нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса [1]. При COVID-19 остается невыясненной и частота бессимптомных и клинически выраженных тромботических/тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что во многом связано с трудностями их диагностики (проблемы инструментального обследования

больных, лежащих на животе, стремление ограничить вовлечение дополнительного оборудования и персонала). Вместе с тем, по некоторым данным частота венозных и артериальных тромбозов у тяжелых больных COVID-19 достаточно высока. Так, у 184 больных пневмонией при COVID-19, находившихся в блоках интенсивной терапии 3 стационаров в Дании, 13% из которых умерли, симптомный тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), ишемический инсульт, инфаркт миокарда или артериальная тромбоэмболия отмечены в 31% случаев [2]. При этом преобладали объективно подтвержденные венозные ТЭО (27%, у большинства — ТЭЛА), в то время как

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И. С.* — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521].

частота артериальных тромбозов составляла только 3,7%. По данным одноцентрового ретроспективного исследования в Китае у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии (n=81), частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25% [3]. При анализе 107 больных пневмонией при COVID-19, последовательно поступивших в блок интенсивной терапии г. Лилль (Франция), частота выявления ТЭЛА составила 20,6% и оказалась намного выше, чем у больных похожей тяжести за аналогичный период 2019г (6,1%) [4]. При аутопсиях описаны также микротромбы в мелких сосудах легких при отсутствии ТЭО [5, 6]. Роль и причины возникновения этих нарушений (специфическое воздействие вирусной инфекции, воспаление, прогрессирующая коагулопатия) активно обсуждаются.

Состояние системы гемостаза у больных COVID-19

Среди изменений показателей, характеризующих состояние системы гемостаза и связанных с тяжестью заболевания и его прогнозом, при COVID-19 указывают на повышения в крови уровня D-димера, увеличение протромбинового времени, а также тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Первоначально может отмечаться повышение концентрации фибриногена; затем, по мере прогрессирования нарушений, уровни фибриногена и антиромбина в крови снижаются. Тромбоцитопения также связана с тяжестью и прогнозом заболевания, но довольно редко бывает выраженной [7, 8].

Один из факторов, способствующих активации системы свертывания крови, — рост концентрации провоспалительных цитокинов, что укладывается в концепцию взаимосвязи между воспалением и тромбозом (так называемый “иммунотромбоз”). Опубликованы данные о 3 больных COVID-19 в критическом состоянии с множественными церебральными инфарктами, у которых отмечались высокие уровни в крови антифосфолипидных антител (антикардиолипин IgA в сочетании с анти-β2-гликопротеин 1 иммуноглобулинами А и G), что, как полагают, скорее всего, является следствием выраженного воспаления, и может отмечаться при любой тяжелой инфекции [9]. Есть гипотеза о ведущей роли иммунотромбоза с поражением микрососудов легких в прогрессировании дыхательной недостаточности при COVID-19 [10].

Изменение показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, и их прогностическое значение было оценено в ретроспективном исследовании на 183 больных с подтвержденным COVID-19, последовательно поступивших в университетский госпиталь Tongji г. Ухань (Китай). Из них умерли 11,5% [11]. При госпитализации у впоследствии умерших отмечались более высокие значения

D-димера, чем у выживших (медиана 2,12 vs 0,61 мкг/мл; p<0,001), продуктов деградации фибрина (медиана 7,6 vs 4,0 мкг/мл; p<0,001) и протромбинового времени (медиана 15,5 vs 13,6 сек; p<0,001). При этом у больных с неблагоприятным исходом эти показатели в дальнейшем продолжали увеличиваться, в то время как у выживших они мало менялись, редко и ненамного превышая верхнюю границу нормы (0,5 мкг/мл для D-димера и 14,5 сек для протромбинового времени).

При ретроспективном изучении электронных историй болезни 499 больных с тяжелыми проявлениями COVID-19, последовательно поступивших в тот же университетский госпиталь Tongji г. Ухань, повышенный уровень D-димера наряду с возрастом, увеличением протромбинового времени и более низкой концентрацией тромбоцитов в крови был независимым предиктором смерти в ближайшие 28 сут. [12].

Аналогичный результат получен в ретроспективном исследовании больных COVID-19, госпитализированных в респираторный госпиталь г. Ухань (n=191), 54 из которых умерли в стационаре [13]. Уровень D-димера при поступлении в стационар, превышавший 1 мкг/мл, был независимым предиктором смерти (относительный риск (RR) 18,42 при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 2,64-128,55) наряду с возрастом и суммой баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). При этом у умерших больных он постепенно нарастал, иногда до очень высокого уровня, в то время как у выживших менялся мало и редко превышал верхнюю границу нормы.

По данным ретроспективного анализа электронных карт из 260 офисов амбулаторной службы и 4 больниц неотложной помощи в Нью-Йорке независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического (необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии, механическая вентиляция легких, смерть или перевод в хоспис) у 4103 пациентов с подтвержденным COVID-19 наряду с насыщением крови кислородом <88%, уровнем ферритина >2500 нг/мл и С-реактивного белка >200 мг/л являлся уровень D-димера >2500 нг/мл (RR 6,9 при 95% границах ДИ: 3,2-15,2) [14].

В целом полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID-19 наиболее привлекателен D-димер — его определение широко доступно и стандартизировано, а различия между группами живых и умерших хорошо выражены [7]. Протромбиновое время тоже имеет прогностическое значение, однако при госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены, как у D-димера, и в целом ненамного превышают верхнюю границу нормы. Эксперты

Шкалы коагулопатии, вызванной сепсисом, и явного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [16]

Показатель	Балл	Явное ДВС (критерии Международного общества тромбоза и гемостаза)	Коагулопатия, вызванная сепсисом
Число тромбоцитов (на 10^9 /л)	2	<50	<100
	1	≥ 50 , <100	≥ 100 , <15
Продукты деградации фибрина или D-димер	3	Сильно повышены	
	2	Умеренно повышены	
Протромбиновое время	2	≥ 6 сек	
	1	≥ 3 сек, <6 сек	
Протромбиновое отношение	2		>1,4
	1		>1,2, $\leq 1,4$
Фибриноген (г/мл)	1	<100	
Сумма баллов по шкале SOFA	2		≥ 2
	1		1
Сумма баллов		≥ 5	≥ 4

Международного общества тромбоза и гемостаза рекомендуют при госпитализации определить в крови уровень D-димера, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и выполнить развернутый общий анализ крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей (ежедневно или чаще при выраженном повышении D-димера, повышенном протромбиновом времени, уровне тромбоцитов в крови $<100 \times 10^9$ /л, уровне фибриногена $<2,0$ г/л), чтобы не пропустить утяжеление заболевания и развитие выраженной коагулопатии потребления, когда могут потребоваться интенсификация лечения COVID-19 и/или введение компонентов крови [7]. При этом выраженным предлагается считать уровень D-димера в крови, превышающий верхнюю границу нормы в 3-4 раза, и относить таких больных к кандидатам на госпитализацию даже при отсутствии других тяжелых проявлений COVID-19. Кроме того, подчеркивается, что протромбиновое время и протромбиновое отношение нельзя заменить международным нормализованным отношением, которое не улавливает сравнительно небольшие изменения, возникающие при COVID-19, а также то, что при клинической трактовке этих показателей надо учитывать все другие возможные причины их изменений (например, прогрессирование заболевания печени, использование антикоагулянтов). Вместе с тем, не все медицинские организации настаивают на столь частом контроле показателей системы гемостаза — например, в алгоритмах Massachusetts General Hospital ежедневное определение этих показателей рекомендуется только в блоке интенсивной терапии или при уровне D-димера в крови >1000 нг/мл [15].

Известно, что увеличение концентрации D-димера в крови свидетельствует об активации процес-

сов тромбообразования и фибринолиза, но далеко не всегда указывает на наличие тромба. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании в Китае у 81 больного с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии, уровень D-димера >1500 нг/мл обладал чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,5% и предсказующей ценностью отрицательного результата 94,7% в отношении выявления тромбоза вен нижних конечностей (для уровня D-димера >3000 нг/мл эти показатели составили 76,9%, 94,2% и 92,5%, соответственно) [3]. С учетом нежелательности дополнительных инструментальных обследований у больных COVID-19 без строгих показаний большинство специалистов в настоящее время полагает, что проводить рутинный скрининг на наличие венозных ТЭО у бессимптомных больных с очень высоким уровнем D-димера не следует (за это проголосовали 68% из 46 членов международной рабочей группы экспертов [1]).

Для оценки характера нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 предложено использовать две шкалы, широко применяемые при сепсисе (таблица 1) [16]. Очевидно, что первая из них — шкала коагулопатии, вызванной сепсисом, — характеризует активацию процессов свертывания крови и указывает на ту стадию процесса, когда еще нет выраженной коагулопатии потребления. Есть свидетельство возможности использования этой шкалы для отбора больных с COVID-19, получающих наибольшую пользу от применения антикоагулянтов. Так, при ретроспективном изучении электронных историй болезни 499 больных с тяжелыми проявлениями COVID-19, последовательно поступивших в университетский госпиталь Tongji г. Ухань (Китай), оказалось, что у больных, получавших в основном профилактические дозы гепарина (преимущественно

Шкала оценки риска венозных тромбозных осложнений у госпитализированных нехирургических больных Padua [22]

Фактор риска	Балл
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес. назад)	3
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥3 сут.	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протейна С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤1 мес. назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: при сумме баллов ≥4 риск венозных ТЭО считается высоким и показана их профилактика антикоагулянтами. ИМТ — индекс массы тела.

венно эноксапарин 40-60 мг/сут., реже нефракционированный гепарин (НФГ) 10000-1500 ЕД/сут. как минимум 7 дней), 28-дневная летальность ниже в случаях, когда сумма баллов по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, составляла ≥4 или отмечалось выраженное повышение уровня D-димера в крови (>6 раз от верхней границы нормы) [12].

Наличие явного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) указывает на развитие коагулопатии потребления, когда может потребоваться восполнение недостающих компонентов свертывающей системы крови. Возникновение ДВС связано с плохим прогнозом. Так, в цитируемом выше исследовании 183 больных с подтвержденным COVID-19 за время госпитализации ДВС отмечено у 71,4% умерших и всего у 0,6% выписавшихся из стационара [11].

Профилактика и лечение ТЭО у больных COVID-19

Очевидно, что поскольку COVID-19 — острая инфекция, на это заболевание можно распространить подходы к профилактике венозных ТЭО, разработанные для больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями.

После публикации результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ARTEMIS (Affordability and Real-World Antiplatelet Treatment Effectiveness After Myocardial Infarction Study), MEDENOX (Prevention of Venous Thromboembolism in Medical Patients With Enoxaparin) и PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) к 2008г стало очевидно, что в нехирургическом стационаре в профилактике венозных ТЭО нуждаются больные, госпитализированные с тяжелой сердечной недостаточностью, болезнью легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, включая хроническую обструктивную болезнь легких и пнев-

монию, а также при сочетании выраженного ограничения подвижности с крупными факторами риска венозного тромбоза — ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, сепсис, острое неврологическое заболевание с нарушенной подвижностью нижних конечностей, воспаление кишечника [17-20].

В дальнейшем при принятии решения о целесообразности профилактики было рекомендовано использовать шкалы стратификации риска, в частности валидированную шкалу Padua (таблица 2) [21, 22]. Очевидно, что больные COVID-19, госпитализированные с пневмонией, имеют как минимум 2 балла по этой шкале, и при дополнительном ограничении двигательного режима попадают в категорию нуждающихся в профилактике венозных ТЭО.

Существуют и другие шкалы оценки риска венозных ТЭО у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, среди которых хорошо валидированная шкала, созданная на основе анализа базы данных крупного регистра IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) [23]. В последующем крупном рандомизированном контролируемом исследовании APEX (Acute Medically III VTE Prevention With Extended Duration Betrixaban Study) было показано, что повышенный уровень D-димера может использоваться для отбора больных, нуждающихся в профилактике венозных ТЭО: как оказалось, пациенты, госпитализированные с острым нехирургическим заболеванием (сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, инфекция, ревматическое заболевание или ишемический инсульт) и имевшие повышенный уровень D-димера (как минимум в 2 раза от верхней границы нормы) получают пользу от продленного использования антикоагулянтов для профилактики венозных ТЭО [24].

Таблица 3

**Шкала оценки риска венозных ТЭО
у госпитализированных нехирургических больных IMPROVEDD [25]**

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Уровень D-димера ≥ 2 раза превышает верхнюю границу нормы	2
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 7 сут. (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст >60 лет	1

Примечание: при сумме баллов ≥ 2 риск венозных ТЭО считается повышенным.

Таблица 4

Дозы парентеральных антикоагулянтов

Препарат	Профилактическая доза
НФГ	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут. <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 2 раза/сут. для поддержания значений анти-Ха активности 0,1-0,3 ЕД/мл по данным амидолитического метода (например, 7500 ЕД 3 раза/сут.). <i>Лечебная доза:</i> внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности, которая должна составлять 0,6-1,0 ЕД/мин по данным амидолитического метода (АЧТВ повышается при COVID-19 и поэтому ненадежно); начальная доза при остром коронарном синдроме — внутривенно болюсом 60 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и начало инфузии 12 МЕ/кг/мин, начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях — внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и начало инфузии 18 МЕ/кг/мин. <i>Лечебная доза при ТГВ/ТЭЛА (как альтернатива внутривенной инфузии)**:</i> внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно 5000 ЕД) и подкожно 17500 ЕД (альтернативно 250 ЕД/кг) 2 раза/сут. с последующей коррекцией дозы по анти-Ха активности (альтернативно — подкожно 333 ЕД/кг, затем по 250 ЕД/кг 2 раза/сут.).
Далтепарин*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 5000 МЕ 1 раз/сут. <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 5000 МЕ 2 раза/сут. <i>Лечебная доза:</i> подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут.
Надропарин кальция*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут. при массе тела ≤ 70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут. при массе тела >70 кг. <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут. <i>Лечебная доза:</i> подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут.
Эноксапарин натрия*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз/сут. (при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин можно рассмотреть снижение дозы до 3000 МЕ (30 мг) 1 раз/сут.; при выраженном ожирении можно рассмотреть увеличение дозы до 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут.). <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут.; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут. <i>Лечебная доза:</i> подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут., при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Фондапаринукс натрия*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. <i>Доза для лечения венозных ТЭО:</i> 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 >100 кг.

Примечание: даны с учетом [13]; * — при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам), ** — предпочтительно использовать НМГ.

На основании базы данных этого исследования была предложена модифицированная шкала IMPROVE — IMPROVEDD — в которую был добавлен уровень D-димера в стационаре (как фактор риска возникновения венозного тромбоза) (таблица 3) [25]. Характерно, что по этой шкале, больные, госпитализированные с COVID-19 и имеющие повышенный уровень D-димера в крови, сразу попадают в группу повышенного риска венозных ТЭО.

Таким образом, по совокупности накопленных фактов большинство больных, госпитализированных с COVID-19, соответствует критериям высокого риска венозных ТЭО, и нуждается в их профилактике. Группа экспертов Международного общества по тромбозу и гемостазу полагает, что использовать антикоагулянты для профилактики венозных ТЭО следует у всех больных, госпитализированных с COVID-19 [7]. Кроме того, в наиболее тяжелых

случаях (сумма баллов по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, ≥ 4 или уровень D-димера в крови > 6 раз превышающий верхнюю границу нормы) при применении препаратов гепарина можно надеяться на снижение летальности [12]. Вместе с тем, другая международная группа экспертов предлагает более консервативный подход, когда у больных, госпитализированных с COVID-19, следует сначала определить риск венозных ТЭО (например, по шкале Padua или IMPROVE) и только после этого принимать решение о целесообразности профилактики [1]. Однако и они рекомендуют сразу начинать профилактическое введение гепарина у больных с дыхательной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями (например, злокачественное новообразование, сердечная недостаточность), а также тех, кто прикован к постели или нуждается в интенсивной терапии. Очевидно, такая позиция ближе к рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей [20, 21].

В целом рекомендуют отдать предпочтение низкомолекулярным гепаринам (НМГ), прежде всего, чтобы уменьшить число подкожных инъекций у больного COVID-19 [1, 7, 15].

Единой точки зрения о дозах гепарина у больных, госпитализированных с COVID-19, нет [1, 26]. Большинство склоняется к применению стандартных профилактических доз, однако ряд специалистов отдает предпочтение более высоким (промежуточным или лечебным) дозам; по данным голосования 46 членов международной рабочей группы экспертов, за применение промежуточных доз у больных, не имеющих ДВС, проголосовало 31,6%, за лечебные — 5,2% [1]. Характерно, что в упоминавшемся выше исследовании 184 больных пневмонией при COVID-19 в блоке интенсивной терапии, у которых преимущественно были диагностированы ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами, все получали как минимум профилактическую дозу НМГ [2]. Однако при более детальном рассмотрении становится очевидно, что она, по-видимому, часто была ниже той, которая рекомендуется для профилактики венозных тромбозов у нехирургических больных высокого риска. Так, первоначально в 2 из 3 стационаров она составляла 2850 МЕ (0,3 мл) 1 раз/сут. для больных с массой тела < 100 кг и только в одном из них у этой категории больных применялись более высокие дозы (5700 ЕД — 0,6 мл — 1 раз/сут.). Таким образом, результаты этого исследования не свидетельствуют в пользу необходимости применения увеличенных доз НМГ.

Полагают, что противопоказаний для начала использования профилактических доз гепарина немного — это продолжающееся кровотечение и уровень тромбоцитов в крови $< 25 \times 10^9$ /л, а при использовании НМГ или фондапаринукса натрия — также выраженная почечная недостаточность [1, 7, 15].

При этом эксперты Международного общества тромбоза и гемостаза подчеркивают, что повышенное протромбиновое время и АЧТВ к противопоказаниям не относятся [7]. Если антикоагулянты противопоказаны, для профилактики ТГВ предлагают использовать перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей [1].

Рекомендуемая длительность профилактики венозных ТЭО антикоагулянтами у госпитализированных нехирургических больных — от 6 до 21 сут., вплоть до восстановления двигательной активности или выписки [21]. Продление ее вплоть до 45 сут. после выписки предлагают рассмотреть у больных с сохраняющимися факторами риска, не имеющих высокого риска кровотечений [1]. Доказательства эффективности такого подхода у нехирургических больных (не с COVID-19) имеют место для профилактических доз эноксапарина, а также прямых пероральных антикоагулянтов бетриксабана и ривароксабана, однако ни один из них не зарегистрирован в РФ для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА [24, 27, 28]. Нет данных и о целесообразности профилактики ТГВ нижних конечностей у больных с легкими проявлениями COVID-19 при лечении дома. Международная группа экспертов не исключает такую возможность для больных с наиболее высокой опасностью венозных ТЭО (в частности, сильно ограниченная подвижность, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование) [1].

Очевидно, что при выявленных ТЭО (ТГВ, ТЭЛА, острый коронарный синдром с внутрикоронарным тромбозом и др.) следует перейти на лечебные дозы гепарина. Если нет противопоказаний, предлагают отдать предпочтение НМГ, поскольку это позволит избежать внутривенной инфузии и частых заборов крови для подбора дозы НФГ [1, 15]. Кроме того, при нарастании тяжести COVID-19 повышается АЧТВ. Соответственно, этот показатель сложно использовать для подбора дозы НФГ и единственным выходом является регулярная оценка анти-Ха активности.

У больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, в анамнезе может, по-видимому, рассматриваться подкожное введение фондапаринукса натрия или внутривенная инфузия бивалирудина. При этом известно, что в отличие от препаратов гепарина фондапаринукс натрия не способствует снижению уровня тромбоцитов в крови. В то же время, он, скорее всего, лишен потенциально благоприятных плейотропных, прежде всего противовоспалительных, эффектов, свойственных гепарину [26].

НМГ и фондапаринукс натрия противопоказаны при выраженной почечной недостаточности — пороговые значения клиренса креатинина/скорости клубочковой фильтрации для разных препаратов

отличаются. Кроме того, они действуют длительно и быстро устранить их эффект невозможно (антидот НМГ — протамина сульфат — только частично устраняет его воздействие, у фондапаринукса натрия антидота нет). Поэтому эти лекарственные средства не советуют использовать у больных с быстро меняющейся функцией почек [15]. При выраженной почечной недостаточности возможно применение НФГ. Кроме того, более управляемая внутривенная инфузия НФГ, действующего не так долго и имеющего полноценный антидот, представляется предпочтительной в случаях, когда необходимы инвазивные вмешательства.

Предлагаемые дозы препаратов гепарина представлены в таблице 4. В настоящее время не ясно, следует ли уменьшать профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов у больных с почечной недостаточностью, низкой массой тела и увеличивать их при выраженном ожирении [26]. Из-за отсутствия клинических исследований рутинное увеличение профилактических доз антикоагулянтов при ожирении не рекомендуется. Вместе с тем отмечено, что 20 из 22 больных пневмонией при COVID-19 и ТЭЛА в блоке интенсивной терапии г. Лилль (Франция) получали стандартные профилактические дозы гепарина, и авторы указывают на широкое распространение ожирения среди поступающих на лечение в стационар [4]. Не исключено, что в сложных случаях при выборе профилактической дозы гепарина при ожирении стоит учитывать наличие других факторов риска венозных ТЭО (включая повышенный уровень D-димера), а также мониторировать анти-Ха активность в крови.

Среди других сохраняющихся неясностей — стоит ли рассматривать применение более высокой, чем профилактическая, дозы гепарина при очень высоком уровне D-димера в крови (например, в 6-8 раз превышающем верхнюю границу нормы), а также у больных, нуждающихся в более интенсивной дыхательной поддержке/при развитии острого респираторного дистресс-синдрома [26].

При возникновении ДВС без явного кровотечения обычно рекомендуют использовать профилактическую дозу НФГ или НМГ и подчеркивают, что данных в пользу рутинного применения более высоких доз недостаточно. У больных, ко времени развития ДВС получавших лечебные дозы антикоагулянта, предлагают уменьшить интенсивность антикоагуляции, если только опасность тромбоза не представляется слишком большой. В целом решение об изменении дозы гепарина или его отмене в данной клинической ситуации должно быть строго индивидуальным с учетом показаний для использования антикоагулянтов с одной стороны и риска кровотечений с другой. Однако единая точка зрения отсутствует. Так, из 46 членов международной рабочей группы экспертов за при-

менение промежуточных доз гепарина у госпитализированных больных с умеренными и тяжелыми проявлениями COVID-19 в сочетании с предполагаемым или подтвержденным ДВС, не имеющих явного кровотечения, проголосовали 29,7%, за лечебные дозы — 16,2%, а за снижение лечебной дозы антикоагулянтов у больных, не имевших к ней острых показаний, проголосовали 62% [1].

Если больной с легкими проявлениями COVID-19 уже использует пероральные антикоагулянты по другим показаниям (фибрилляция предсердий, ранее перенесенные венозные ТЭО, механические протезы клапанов сердца и др.), их прием разумно продолжить. Однако если состояние утяжеляется и/или не исключена возможность применения препаратов для лечения COVID-19, нежелательным образом взаимодействующих с пероральными антикоагулянтами, целесообразно перейти на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ). Существует также рекомендация переходить на лечебные дозы препаратов гепарина у всех больных, госпитализированных с COVID-19 [15].

При необходимости использования антиагрегантов разумно предпочесть препараты без неприемлемых взаимодействий с лекарственными средствами для лечения COVID-19 у конкретного больного [1]. Очевидно, что решение о возможности применения антиагрегантов и составе антитромбоцитарной терапии надо принимать индивидуально, с учетом риска коронарного тромбоза и кровотечений у конкретного больного. В частности, отказываться от двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуют у больных с недавним острым коронарным синдромом, а также в первые 3 мес. после коронарного стентирования [1]. По мнению международной группы экспертов при возникновении ДВС все длительно действующие антиагреганты надо отменить, а если это неприемлемо, то при отсутствии явных кровотечений двойную антитромбоцитарную терапию разумно продолжить при уровне тромбоцитов в крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, перейти на монотерапию при уровне от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и отменить антиагреганты при уровне $< 25 \times 10^9/\text{л}$ (в зависимости от обстоятельств пороговые значения могут быть как выше, так и ниже указанных) [1]. С точки зрения риска кровотечений в составе двойной антитромбоцитарной терапии привлекателен клопидогрел, однако при приеме лопинавира/ритонавира его применение становится нежелательным; полагают, что сочетание лопинавира/ритонавира с клопидогрелом или тикагрелором не исключено при применении современных методов оценки функциональной активности тромбоцитов для блокаторов P2Y₁₂ рецептора, однако ответственность такого подхода, а также целевые значения остаточной функциональной реактивности тромбоцитов, не ясны [1].

При коагулопатии потребления и отсутствии кровотечений рекомендуют поддерживать уровень тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена $>1,5\text{--}2,0$ г/л, а при кровотечении — уровень тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена $>1,5\text{--}2,0$ г/л, протромбиновое отношение $<1,5$ за счет введения недостающих компонентов крови [1, 7].

Есть гипотеза, что для борьбы с нарушениями микроциркуляции из-за образования в сосудах легких микротромбов, богатых фибрином, у больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом может быть полезно внутривенное введение невысоких доз фибринолитика [29]. Опыт длительного внутривенного введения невысоких доз тканевого активатора плазминогена (25 мг за 2 ч, затем еще 25 мг в течение 22 ч с прекращением на это время инфузии НФГ) у 3 подобных больных указывает на возможность временного уменьшения дыхательных расстройств во время инфузии при отсутствии кровотечений [30]. Однако очевидно, что пока нет достаточных оснований предлагать эти научные эксперименты для широкого использования. Кроме того, не исключено, что у больных с респираторным дистресс-синдромом может оказаться полезным применение гепарина. По данным метаанализа 9 исследований, включавших в совокупности 465 больных с острым повреждением легких/респираторным дистресс синдромом (до начала пандемии COVID-19), добавление НМГ к стандартному лечению снижало 7-дневную летальность (RR 0,52 при 95% ДИ: 0,31–0,87), 28-дневную летальность (RR 0,63 при 95% ДИ: 0,41–0,96), снижало АЧТВ (медиана различий -1,1 сек при 95% ДИ: от -1,97 до -0,23) и увеличивало отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (медиана различий 74,48 при 95% ДИ: 52,18–96,78) [31]. При этом наиболее выраженное положительное влияние

на оксигенацию оказывали дозы НМГ ≥ 5000 МЕ/сут., что несколько выше обычных профилактических.

Учет лекарственных взаимодействий — важнейший компонент антитромботической терапии при COVID-19. Данные о клиническом значении взаимодействий антитромботических препаратов и лекарственных средств для лечения COVID-19 представлены в таблицах, публикуемых Группой по лекарственным взаимодействиям университета Ливерпуля [32], и обсуждаются в документах, подготовленных международными группами экспертов [1, 33].

Заключение

Активация тромбообразования и, реже, тромботические/тромбоэмболические осложнения — важный элемент патогенеза COVID-19. Их выраженность сопряжена с тяжестью проявлений COVID-19 и его прогнозом. Много в профилактике и лечении ТЭО при COVID-19 остается невыясненным. Выбор способов лечения конкретного больного остается приоритетом лечащих врачей, в настоящее время действующих с учетом известных ранее фактов, соображений экспертного сообщества, быстро накапливающихся данных о результатах применения разных вмешательств при COVID-19 и собственного опыта.

Следует также учитывать, что на момент написания этого обзора ряд цитируемых документов были размещены в Интернет до их официального рецензирования и принятия решения о публикации в соответствующем научном журнале.

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

Литература/References

- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC*. 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- Kloka FA, Kruijb MJHA, van der Meerc NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14830.
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
- Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14844.
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. doi:10.1101/2020.04.19.20054262 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1>.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.14810.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMc2007575.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020. [Epub ahead of print].
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14817.

13. 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. doi:10.1101/2020.04.08.20057794. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20057794v1>.
15. Massachusetts General Hospital. Hematology Issues during COVID-19. Version 7.0, 4/14/2020. <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guidance-from-mass-general-hematology.pdf>.
16. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. the Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1989-94. doi:10.1111/jth.14578.
17. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
18. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9. doi:10.1136/bmj.38733.466748.7C.
19. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9. doi:10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24.
20. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S. doi:10.1378/chest.08-0656.
21. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012;141(suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296.
22. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
23. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al., for the IMPROVE Investigators. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *Chest*. 2011;140:706-14. doi:10.1378/chest.10-1944.
24. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al., for the APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375:534-44. doi:10.1056/NEJMoa1601747.
25. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*. 2017;1:e56-e65. doi:10.1055/s-0037-1603929.
26. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14821.
27. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al., for the EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
28. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al., for the MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *Engl J Med*. 2018;379:1118-27. doi:10.1056/NEJMoa1805090.
29. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, et al. Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? *J Trauma and Acute Care Surgery*. 2020. doi:10.1097/TA.0000000000002694.
30. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14828.
31. Li J, Li Y, Yang B, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11:414-22.
32. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org>.
33. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.