



Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19

Beverley Hunt, Andrew Retter, Claire McClintock

Практическое руководство по профилактике тромбозов и лечению коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных, инфицированных COVID-19.

Перевод Н.А. Водяницкой



Практическое руководство по профилактике тромбозов и лечению коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных, инфицированных COVID-19.

Краткая информация

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), вызванная новым коронавирусом (SARS-Cov-2) и являющаяся высоко контагиозной, выявлена в Ухане, провинция Хубэй, Китай в декабре 2019 года. В настоящее время она распространена во многих странах через инфицированных лиц. Большинство инфицированных пациентов имеют схожую симптоматику, включая лихорадку, усталость и кашель. Но в тяжелых случаях пациенты могут быстро ухудшаться за счет развития острой дыхательной недостаточности, септического шока, метаболического ацидоза и коагулопатии, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС).

В настоящем документе содержится краткое практическое руководство по управлению рисками тромбообразования, коагулопатии и ДВС у пациентов с COVID-19.

Действующие рекомендации будут обновляться еженедельно.

Контролируемый риск нозокомиальной венозной тромбоэмболии

Нозокомиальные тромбоэмболии включают в себя венозные тромбоэмболии (ВТЭ), развившиеся в стационаре и в течение 90 дней с момента выписки. Пациенты, инфицированные COVID-19 подвержены повышенному риску развития нозокомиальной тромбоэмболии, особенно если они находятся в критическом состоянии и в связи с чем иммобилизованы. В настоящее время неясно, имеют ли госпитализированные пациенты с COVID-19 более высокий риск развития ВТЭ, чем другие пациенты с легочной инфекцией и повышенными значениями D-димера (Darzi). Некоторые используют показатель D-димера с целью выявления пациентов с высоким риском развития ВТЭ (Spyropoulos).

Пациенты, находящиеся в критическом состоянии, удовлетворяют двум из трех критериев триады Вирхова, которая гласит, что замедление венозного



кровотока из-за иммобилизации, повреждение сосудистой стенки и повышение свертываемости крови повышают риск развития ВТЭ. Пациенты с тяжелой COVID-19 неподвижны, имеют острый воспалительный процесс, что способствует развитию состояния гиперкоагуляции. Так же активация/повреждение эндотелиальных клеток происходит в результате связывания вируса с рецептором АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2). Оптимальная тромبوпрофилактика у больных COVID неизвестна. Взаимодействие лекарственных средств между собой, а именно противовирусных препаратов и пероральных антикоагулянтов прямого действия, и трудности с поддержанием стабильного МНО у пациентов, принимающих антагонисты витамина К неизвестны и это означает, что в случае данного заболевания, пациенты, принимающие эти препараты, должны быть переведены на низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ) с или без механической профилактики на весь период заболевания.

Рекомендация 1: Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) должен оцениваться у всех госпитализированных пациентов, а профилактика должна проводиться всем пациентам группы повышенного риска в соответствии с международным руководством по тромبوпрофилактике у пациентов NICE/ ASH (NICE- National Institute for Health and Clinical Excellence Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании/ASH- American Society of Hematology Американское общество гематологов).

т.е. фармакологическая тромبوпрофилактика должна проводиться всем иммобилизованным и тяжелобольным пациентам с COVID-19, если не предусмотрено иное

Если клиренс креатинина > 30 мл/мин: дать НМГ или Фондапаринукс подкожно в соответствии с инструкцией

Если клиренс креатинина < 30 мл/мин или острое повреждение почек: нефракционированный гепарин 5000 МЕ два раза или три раза в день подкожно или сниженные дозы НМГ.



Полностью иммобилизованные пациенты получают дополнительную пользу от перемежающейся пневмокомпрессии в дополнение к фармакологической тромбопрофилактике.

Механическая тромбопрофилактика должна использоваться только в том случае, если уровень тромбоцитов $<30,000$ или есть кровотечение.

Рекомендация 2: Учитывать возможность развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с внезапным ухудшением оксигенации, дыхательной недостаточностью, снижением артериального давления.

Рекомендация 3: Рассмотреть возможность перехода на НМГ у пациентов, принимающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) или антагонисты витамина К (например, Варфарин) для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий или предшествующих ВТЭО.

Управление коагулопатией, связанной с COVID .

Описание инфекции Covid-19 из Уханя, Китай включало в себя коагулопатию у пациентов, которые были тяжело больны Covid-19. Давно известно, что активация свертывания и/или фибринолиза происходит как часть острой воспалительной реакции. Zhou и соавторы провели ретроспективное многоцентровое когортное исследование среди 191 взрослых пациентов с лабораторным подтверждением COVID-19 из госпиталя Ухань. Коагулопатия, определённая как 3-секундное удлинение протромбинового времени (ПВ) или 5-секундное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), присутствовала у 50% умерших и только лишь у 7% выживших ($p < 0,0001$). Тромбоцитопения была плохим прогностическим критерием, как и в других группах пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (Hunt). Количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л, было отмечено в 20% случаев летальности по сравнению с 1% выживших ($< 0,0001$)

Многopараметрическая регрессия показала высокую вероятность внутрибольничной летальности, ассоциированную с очень высокими



значениями D-димера (отношение шансов 18.42, доверительный интервал - 2.6-128; $p=0.0033$). Сообщается, что более высокие значения D-димера связаны с 28-дневной летальностью у больных с инфекцией или сепсисом в отделении неотложной помощи (Rodelo и соавторы).

Tang и соавторы проанализировали показатели коагулограмм, уровень D-димера и продуктов распада фибриногена, а также количество антитромбина у 183 последовательных пациентов (т.е. в данное исследование включали всех пациентов, обратившихся за помощью и соответствующим критериям включения) в городе Ухань с общей летальностью 11,5 %. Умершие имели заметные отклонения в системе гемостаза по сравнению с выжившими, а именно удлинение АЧТВ, ПВ, повышение D-димера и продуктов распада фибриногена. Прогрессирующее повышение уровней D-димера и продуктов распада фибриногена было отмечено у умерших пациентов. Уровни фибриногена оставались высокими в соответствии с острой фазовой реакцией на начальном этапе, в отличие от снижения, которое обычно наблюдается при ДВС, в основном после 7 дня. В этой когорте 71% умерших удовлетворяли критериям ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза по сравнению с 0,4% выживших. Высокий уровень D-димера и продуктов распада фибриногена связан также с полиорганной недостаточностью и способствует усугублению прогноза. (Wang и соавторы, JAMA 2020). Среднее время начала ДВС составило 4 дня с момента поступления в больницу, но неясно, на какой стадии заболевания пациенты были госпитализированы.

Гистологическое сходство было продемонстрировано с коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-Cov), явившимся причиной предыдущего эндемического периода 2002-2003гг, аналогично вызывая ОРДС. Были отмечены локализованные кровоизлияния в легких, отек легких, десквамация с образованием гиалиновой мембраны и интерстициальный мононуклеарный воспалительный инфильтрат. Локализованный тромбоз легочной артерии был отмечен при атипичной пневмонией, но пока не был описан в отчетах о вскрытиях у пациентов с COVID-19 (Ху и соавторы.). Тромбоэмболия легочной артерии, вероятно, является результатом тяжелой гипоксии, а гипоксия является мощным стимулятором свертывания (Теп и соавторы). Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия применялась



эмпирически у некоторых пациентов с тяжёлой формой COVID-19 в Ухане, представляется более логичным снизить степень гипоксии, если это возможно, вместо того, чтобы подвергать пациентов терапии без опубликованной эффективности и с высоким риском развития кровотечения.

Нет доказательств преимущества коррекции аномальной свертываемости крови с помощью заместительной терапии отсутствующих факторов свертывания крови (Hunt).

Рекомендация 4: Нарушения свертывания крови не требует коррекции у пациентов, у которых отсутствует кровотечение.

Лечение кровотечения у пациентов с COVID-19

При **незначительном кровотечении** мониторинг клинического анализа крови и коагулограммы и/или тромбоэластография/ ротационная тромбоэластометрия

Тромбоэластографию/ ротационную тромбоэластометрию следует применять только в случаях низкого риска аэрозолизации крови или методика может быть проведена в условиях воздушной изоляции.

При **массивном кровотечении** (это кровотечение, которое приводит к снижению систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст. и/или увеличению частоты сердечных сокращений более 110 ударов в минуту.)

- 1) **Свежезамороженную плазму (СЗП)** следует вводить на раннем этапе реанимационных мероприятий в первоначальной дозе 12-15 мл/кг (прагматически 1 пакет СЗП на каждые 20 кг или 4 единицы на взрослого) после забора крови для лабораторной оценки свертывающей системы крови, но до получения результатов. Дальнейшее введение СЗП должно руководствоваться лабораторными или экспресс-тестами триггера трансфузии протромбинового времени $>1,5$; или если лабораторные данные недоступны в период с момента забора крови до начала терапии СЗП, то вводим еще 4 единицы СЗП до перехода к «целеориентированной» терапии.
- 2) **Трансфузия тромбоцитов:** доза одной взрослой терапевтической дозы (1 пакет аферезного концентрата тромбоцитов или 4 единицы



тромбоцитного концентрата) при уровне тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ при тяжелых травмах, особенно при травме головы. (Рекомендации Британского комитета по стандартам в гематологии (BCSH) по переливанию тромбоцитов, 2003 год). Нет никаких доказательств в необходимости переливания тромбоцитов при их уровне выше $75 \times 10^9/\text{л}$

3) **Заместительная терапия фибриногеном.** Гипофибриногемия широко распространена при массивных кровотечениях, и фибриноген является первым фактором, который снижается до критического уровня; уровень фибриногена $<1 \text{ г/л}$, вероятно, после 1-1,5-кратной замены объема крови (Niirala и соавторы., 1998, Hirshberg и соавторы., 2003) и продолжающееся кровотечение будут усугубляться при уровне плазменного фибриногена $<1,5 \text{ г/л}$. Одной только СЗП вряд ли будет достаточно для повышения уровня фибриногена (4 единицы повышают фибриноген примерно на 1 г/л у взрослого). Если кровотечение продолжается, а уровень фибриногена $<1,5 \text{ г/л}$ (или эквивалентное значение по данным тромбозэластографии/ротационной тромбэластометрией), то фибриноген должен быть заменен на криопреципитат (2 пула по 5 доз криопреципитата повышают фибриноген примерно на 1 г/л у взрослого). Концентрат фибриногена (если он лицензирован) широко используется в качестве альтернативы криопреципитату, обычно применяется в дозировке 3-4 грамма.

4) **Транексамовая кислота.** Многочисленные исследования показали, что 1 г транексамовой кислоты с последующим дополнительным введением является эффективной и безопасной для пациентов с кровотечением. Важно отметить, что для препарата, влияющего на гемостаз, не было отмечено увеличенное число тромботических осложнений: а также тенденция к снижению частоты артериальных событий у тех, кто получает транексамовую кислоту. Взрослые пациенты с массивными кровотечениями, у которых нет противопоказаний к применению антифибринолитических препаратов и у которых отсутствует ДВС, должны как можно скорее получить транексамовую кислоту в дозе 1 г в течение 10 минут с последующей



дозой 1 мг, если кровотечение продолжается или возобновляется в следующие 24 часа

5) Другие препараты

а) *Рекомбинантный активированный VIIa фактор (rVIIa)* разрешен для использования у пациентов со специфическими наследственными нарушениями свертывания крови. Он также широко используется «вне инструкции/off-label» у пациентов после массивной гемотрансфузии на фоне крупного оперативного вмешательства или травмы в отсутствие уже существующей коагулопатии. Несмотря на ранние сообщения, предполагающие большую пользу, эти выводы не были воспроизведены в дальнейших исследованиях, и недавний мета-анализ Кокрейна по использованию rVIIa фактора (Simpson и соавторы.) показал лишь незначительное сокращение общей кровопотери или потребности в эритроцитах (эквивалентно менее чем одной трансфузионной единице эритроцитов). В отношении других конечных результатов не было обнаружено пользы, а также не проводилось никаких экспериментальных исследований для изучения влияния на показатель летальности. Levi и соавторы, изучив безопасность на 4468 пациентах, вошедших в испытания rVIIa, обнаружили повышенный риск тромбоза артерий: у пациентов старше 65 лет уровень тромбоза артерий составлял 9% против 3,6%, $p=0,003$; rVIIa не рекомендуется для пациентов с COVID-19.

б) *Концентрат протромбинового комплекса (КПК)*. Имеется мало данных, сообщающих о пользе и безопасности КПК для остановки кровотечения при данном заболевании. Этот препарат может обладать протромботическими свойствами и не рекомендуется пациентам с COVID-19.

Рекомендация 5. Для пациентов с массивным кровотечением используют эмпирические дозы СЗП и эритроцитов, определяемые повторными коагуляционными анализами с использованием протромбинового времени/МНО $>1,5$ или АЧТВ $> 1,5$, что является



индикатором необходимости использовать СЗП в дозе 15-25 мг/кг. Если фибриноген <1,5 г/л, то применяют криопреципитат или концентрат фибриногена, если уровень тромбоцитов < 50x10⁹/л, то дают пул тромбоцитов. Если у пациента нет ДВС, то он также получает 1 грамм транексамовой кислоты.

Руководство по диссеминированному внутрисосудистому свертыванию у пациентов с COVID-19

ДВС является распространенным синдромом у многих пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, как часть полиорганной недостаточности. Неизвестно, обладает ли COVID-19 уникальными характеристиками, способствующими развитию ДВС. Поскольку ДВС обычно наблюдается только у тяжело больных пациентов, это кажется маловероятным. Более вероятно, что ДВС развивается у пациентов с COVID-19 после того, как они начинают страдать гипоксией и/или присоединяется вторичная бактериальная инфекция. Диагностика ДВС легче всего с помощью калькулятора диагностики явного ДВС-синдрома (ISTH DIC -калькулятор ДВС-синдрома Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза). Оценка <5 означает, что ДВС отсутствует и повторная оценка должна проводиться каждые 1-2 дня и по мере необходимости. Наилучший контроль ДВС заключается в раннем выявлении и лечении основного заболевания, что весьма затруднительно в случае с COVID-19. Восстановление при ДВС зависит от эндогенного фибринолиза, разрушающего диссеминированные тромбы. Этот процесс будет ингибирован при использовании транексамовой кислотой, которая является антифибринолитиком.

Рекомендация 6: Контроль кровотечения с использованием кровезамещающих препаратов в зависимости от массивности кровотечения, как указано выше: т.е. если соотношение протромбинового времени/МНО или АЧТВ превышает 1,5, то необходимо использовать СЗП в дозировке 15-25 мг/кг; если концентрация фибриногена <1,5 г/л, то тогда применяют источники фибриногена-либо криопреципитат, либо



концентрат фибриногена; если уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, то назначают тромбоциты

Рекомендация 7: Не использовать транексамовую кислоту при ДВС, ассоциированным с COVID

Наконец, если имеется клиника явной тромбоэмболии или органная недостаточность по причине тромбоза (т.е. фульминантная (молниеносная) пурпура), то необходимо рассмотреть терапию нефракционированными гепаринами в низкой дозировке, чтобы выключить стимулы для активации системы коагуляции. Имейте в виду, что терапевтическая дозировка антикоагулянтов не дает смертельного исхода и поэтому поддерживаем уровень АЧТВ $< 1,5$ или анти-Ха на уровне ниже, чем при ДВС. (Levi и соавторы., Blood, 2018)

Литература:

1. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4326.
2. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. J Pathol. 2003;200(3):282–289. doi:10.1002/path.1440
3. Darzi AJ, Karam SG, Charide R et. Prognostic factors for VTE and Bleeding in Hospitalized Medical Patients: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2020 Feb 24. pii: blood.2019003603. doi: 10.1182/blood.2019003603. [Epub ahead of print]
4. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. mBio. 2013;4(4):e00271-13.
5. Han H1, Yang L2, Liu R1, Liu F3,4, Wu KL3, Li J2, Liu XH2, Zhu CL1. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-



- 2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188. [Epub ahead of print]
6. Hiippala, S. (1998) Replacement of massive blood loss. *Vox Sanguinis*, 74 Suppl 2:399-407.
 7. Hirshberg, A., Dugas, M., Banez, E.I., Scott, B.G., Wall, M.J. Jr., Mattox, K.L. (2003) Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *Journal of Trauma*, 54, 454-63.
 8. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):847-59. doi: 10.1056/NEJMra1208626.
 9. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018 Feb 22;131(8):845-854. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
 10. Levi M, Levy JH, Anderson HF, Truloff D. Safety of recombinant Factor VIIa in randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2010; 363:1791-1800
 11. NICE guidelines Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92>
 12. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2342.
 13. Ozolina A, Sarkele M, Sabelnikovs O, et al. Activation of Coagulation and Fibrinolysis in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Pilot Study. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:64.
 14. Rodelo JR, De la Rossa G, Valencia ML et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med* 2021; 30:1991-99
 15. Schönemann, HJ Cushman M, Burnett AE. **American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients.** *Blood Adv* (2018) 2 (22): 3198– 3225
 16. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD005011. doi: 10.1002/14651858.CD005011.pub4



17. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020 Mar 13;4(1):e59- e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.
18. 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;10.1111/jth.14768.
19. Ten VS1, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Jun;8(3):242-50.
20. Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, et al. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1821–1828.
21. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality [*Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):10.3201
22. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China . *JAMA Intern Med*. 2020;e200994.
23. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome 2020 Feb 18] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med*. 2020;S2213-2600(20)30076-X.