



Crit Care Med

2020 May 27;10.1097/CCM.0000000000004458.

doi: 10.1097/CCM.0000000000004458. Online ahead of print.

# **Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019**

[Toshiaki Iba](#), [Jerrold H Levy](#), [Marcel Levi](#), [Jean Marie Connors](#), [Jecko Thachil](#)

## **КОАГУЛОПАТИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019**

**Перевод В.С. Гороховского**



## КОАГУЛОПАТИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Marcel Levi, Jean Marie Connors, Jecko Thachil,

**Цели:** Недавние исследования сообщили о высокой распространенности тромботических событий при коронавирусной болезни 2019. Тем не менее, важность тромбоэмболических осложнений не получила широкого признания. Целью данного обзора является предоставление текущих знаний об этой серьезной проблеме.

**Дизайн:** Повествовательный обзор.

**Источники данных:** онлайн-поиск опубликованной медицинской литературы через PubMed с использованием терминов «COVID-19», «SARS», «острый респираторный дистресс-синдром», «коронавирус», «коагулопатия», «тромб» и «антикоагулянты».

**Отбор исследований и извлечение данных.** Статьи были выбраны для включения на основании их значимости для коагулопатии и тромбоза при коронавирусной болезни 2019 года и антикоагулянтной терапии. Списки ссылок были рассмотрены для выявления дополнительных соответствующих статей.

**Обобщение данных.** Коронавирусная болезнь 2019 года связана с поразительно высокой распространенностью коагулопатии и венозной тромбоэмболии, которая может способствовать ухудшению дыхания. Мониторинг переменных коагуляции важен, так как аномальные тесты на коагуляцию связаны с неблагоприятными исходами и могут потребовать дополнительных антитромботических вмешательств. В начальной фазе инфекции уровни D-димера и фибриногена увеличиваются, в то время как активированное частичное время протромбина, протромбиновое время и количество тромбоцитов часто являются относительно нормальными. Повышенные уровни D-димера в три раза выше верхнего предела нормы могут индуцировать скрининг венозной тромбоэмболии. В настоящее время всем госпитализированным пациентам рекомендуется тромбопрофилактика с использованием низкомолекулярного гепарина. Этиология прокоагулянтных реакций сложна и считается результатом специфических взаимодействий между защитными механизмами хозяина и системой коагуляции. Хотя коагулопатия напоминает диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромботическую микроангиопатию, она имеет особенности, которые заметно отличаются от этих объектов.

**Выводы:** тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 / коронавирусная болезнь 2019 часто вызывает гиперкоагуляцию как при микроангиопатии, так и при локальном образовании тромба, а также системные дефекты коагуляции, которая приводит к тромбозу крупных сосудов и серьезным тромбоэмболическим осложнениям, включая легочную эмболию у критически больных госпитализированных пациентов. Следует контролировать уровни D-димеров и фибриногена, и все госпитализированные пациенты должны проходить профилактику тромбоэмболии с увеличением терапевтической антикоагуляции в определенных клинических ситуациях. (Crit Care Med 2020; XX: 00–00)

**Ключевые слова:** коагулопатия; коронавирус; коронавирус заболевание 2019; диссеминированное внутрисосудистое свертывание; гиперкоагуляция; тромбоэмболии



Во всем мире растет число сообщений о том, что у госпитализированных пациентов с тяжелой коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) часто развиваются лабораторные нарушения, совместимые с гиперкоагуляцией, и клинически высокая распространенность тромбозов и тромбозов (1). В дополнение к тромбозу глубоких вен (ТГВ) и тромбозу легочной артерии (ТЭЛА) сообщалось о тромбозе в экстракорпоральных контурах и артериальном тромбозе (2). Пациенты с COVID-19 часто имеют одышку, гипоксемию и гемодинамическую нестабильность с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), и в таких клинических условиях венозная тромбозов (VTE) может не учитываться (3, 4). Стандартная визуализация у критически больных пациентов, с использованием КТ с контрастным усилением, не всегда может быть осуществима, и, кроме того, существуют проблемы с передачей заболевания медицинскому персоналу.

Ranucci и соавторы (5) недавно сообщили о комплексном анализе коагуляции, включающем D-димер, уровень фибриногена и данные вязко-эластических тестов у пациентов с COVID-19 и с ОРДС, и сообщили о прокоагуляционном профиле при поступлении в ОИТ с медианными уровнями D-димера 5,5 мг / л. (10-кратный верхний предел нормы), уровня фибриногена 7,8 г / л и повышенных показателей прочности сгустка по данным тромбозометрии. Panigada и соавторы (6) провели аналогичный анализ и также отметили повышение уровня фибриногена, усиление активации тромбоцитов и увеличение вязко-эластических переменных. Помимо ВТЭ, также была предположена важность формирования микротромба для дисфункции органов и акроишемических изменений (7–9). Хотя количество посмертных патологических сообщений ограничено, Luo и соавторы (10) описали утолщение сосудистой стенки, стеноз просвета сосудов и образование микротромбов, сопровождающие результаты ОРДС. Подобные патологические находки обнаруживаются в мелких сосудах других органов (8–11). Magro и соавторы (12) сообщили об отложении C5b-9 (комплекса мембранной атаки), C4d и маннозосвязывающей лектин-связанной сериновой протеазы-2 в капиллярах легких и микроциркуляторном русле кожи. Примечательно, что отложение было совпадало с появлением гликопротеина, характерного для тяжелого острого респираторного синдрома при



коронавирусе 2 (SARS-CoV-2) В недавнем сообщении также отмечается инфильтрация мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов легочной микроциркуляция наряду с апоптозом, вызванным каспазой 3 (13).

У критически больных пациентов с COVID-19, по-видимому, есть как минимум два отдельных патологических процесса свертывания крови, которые важны для возникновения клинических проявлений. В микроциркуляции в легких и, возможно, в других органах происходит локальное прямое повреждение сосудов и эндотелия, приводящее к образованию микрососудистых сгустков и ангиопатии (13,14). Посмертная биопсия легкого показала мононуклеарную и полиморфноядерную инфильтрацию наряду с апоптозом эндотелиальных и мононуклеарных клеток (13). В системном кровообращении, благодаря гиперкоагуляции с гиперфибриногенемией, также существует вероятность тромбоза крупных сосудов и основных тромбоэмболических осложнений, включая ТЭЛА, что отмечается у 20–30% пациентов ОИТ (15–17) (рис. 1). Ввиду важной роли активации коагуляции у критически больных пациентов с COVID-19 в этом обзоре обобщены современные знания о коагулопатии и роли антикоагуляции у этих пациентов.

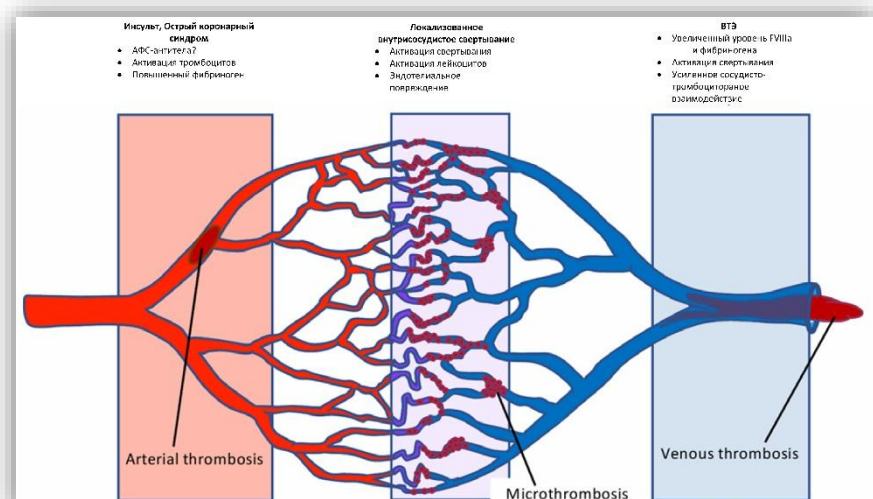


Рисунок1 Различные типы образования тромба при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Венозный тромбоз и легочная тромбоэмболия являются частыми осложнениями при COVID-19. Повышенный уровень фибриногена и фактора VIII, активированная коагуляция, прямая вирусная эндотелиальная инфекция и повреждение эндотелия и усиленная активация взаимодействия между стенками тромбоцитов и сосудов играют роль в развитии тромботических осложнений. Кроме того, может быть повреждена легочная микрососудистая коагуляция при COVID-19. Распространенность артериального тромбоза также высока, и было предложено участие антифосфолипидных антител.



## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОАГУЛОПАТИИ И ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНТУРИСОСУДНОЕ СВЕРТЫВАНИЕ**

Коагулопатия является общей чертой инфекции SARS-CoV-2, и увеличение D-димера является наиболее распространенным результатом. Одно из более крупных первоначальных исследований выявило аномально повышенные уровни D-димера в 260 из 560 случаев (46,4%) с распространенностью 43% среди пациентов, не получавших серьезной терапии, по сравнению с 60% у пациентов в критическом состоянии ОРИТ (18). В другой серии повышенные уровни D-димера были связаны с плохим прогнозом (19). Совсем недавно Zhang и соавторы (20) исследовали 343 случая и показали, что уровни D-димера более 2,0 мг / л могут предсказать смертность с чувствительностью 92,3% и специфичностью 83,3%. Tang и коллеги (21) сообщили о повышении D-димера и продуктов распада фибрина, а также о незначительном и умеренном увеличении протромбинового времени (PT) и частичного активированного тромбопластинового времени (aPTT) при COVID-19. Следует отметить, что они сообщили, что 71,4% не выживших соответствовали критериям коагулопатии, вызванной сепсисом, в то время как среди выживших этим критериям соответствовали только 0,6%.

Количество тромбоцитов у пациентов с COVID-19 варьируется в зависимости от опубликованных исследований. Мета-анализ сообщил о значительно более низком количестве тромбоцитов у критически больных пациентов с COVID-19 со средневзвешенной разницей  $-31 \times 10^9 / л$  (95% ДИ, от  $-35$  до  $-29 \times 10^9 / л$ ) и тромбоцитопенией, определенной как ниже референтного диапазона, что было связано с более чем пятикратным повышением риска тяжелых заболеваний, и что может отражать вторичные инфекции (22). Однако, как отмечалось выше, тромбоцитопения не является значительным открытием вначале у COVID-19 (23). Huang и соавторы (24) сообщили, что количество тромбоцитов составляет менее  $100 \times 10^9 / л$  только у 8% пациентов в ОИТ и 4% у пациентов без ОИТ первоначально при поступлении. Yin и др. (25) сравнили количество тромбоцитов между пациентами с ОРДС, ассоциированными с COVID-19 и пациентами без ОРВИ-19, и сообщили о незначительных клинических различиях в количестве тромбоцитов ( $215 \pm 100$  против  $188 \pm 98 \times 10^9 / л$ ). Отсутствие тромбоцитопении свидетельствует о том,



что это не коагулопатия потребления, типичная для диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Предполагается, что вероятность увеличения количества тромбоцитов у пациентов с COVID-19 вызвана повышенным провоспалительным действием цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1 $\beta$  и IL-6, продуцируемые макрофагами и моноцитами в легком (26), и активированные тромбоциты могут способствовать повреждению легкого (27). Интересно, что только 6,4% умерших пациентов с COVID-19 соответствовали критериям DIC Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH) (28). Более свежие данные показывают, что коагулопатия COVID-19 отличается от распространенной бактериальной инфекции, вызванной

ДВС-синдром с относительно минимальными изменениями в количестве тромбоцитов, уровнях антитромбина, PT и aPTT (21, 29).

Связь с повышенным микрососудистым тромбозом, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина, а также умеренным увеличением PT и aPTT напоминает тромботическую микроангиопатию (30). Хотя тромбоцитопения и гемолитическая анемия редко встречаются при COVID-19, клинические проявления повышенного D-димера, повреждения сосудистого эндотелия и повреждения многих органов также являются общими признаками атипичного гемолитического уремического синдрома (12).

## **ИЗМЕНЕНИЯ В КОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗЕ**

При вирусных инфекциях каскад коагуляции активируется как защита хозяина для ограничения распространения патогенных микроорганизмов (31). Первоначально возникает адаптивный ответ гемостаза, который связан с системным воспалительным ответом. В результате повышенной воспалительной активности фибриноген значительно увеличивается и происходит генерация тромбина (32). Повышенная продукция цитокинов во время вирусной инфекции также стимулирует дополнительные прокоагулянтные реакции с повышенной экспрессией тканевого фактора, который является основным инициатором активации при коагуляции. Однако другие факторы, такие как фосфатидилсерин на клеточной мембране, внеклеточные ловушки нейтрофилов и молекулярные структуры, связанные с



повреждением [DAMP Damage-Associated Molecular Pattern -Молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями], также могут быть вовлечены в прокоагуляционный профиль при COVID-19 (33). В некоторых случаях сообщается о наличии антифосфолипидных антител, которые могут индуцировать артериальный тромбоз (2), и таким образом следует изучить в будущих исследованиях склонность к инсульту и острому ишемическому заболеванию.

Существует связь между бронхоальвеолярной коагуляцией / фибринолизом которая усиливает внутрилегочное отложение фибрина и патогенезом ОРДС, (34). В случаях бактериальной инфекции измерение факторов коагуляции и фибринолиза в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) показало усиление внутривентикулярной генерации тромбина, недостаточно сбалансированную физиологическую антикоагуляцию и подавленный фибринолиз, опосредующий патогенез ОРДС (35). При COVID-19 прокоагулянтная активность увеличивается посредством пути тканевого фактора, а активность плазмина подавляется уменьшенным активатором плазминогена типа урокиназы и повышенным ингибитором активатора плазминогена-1 (36, 37). Напротив, Ji и соавторы (38) сообщили об активированном плазмине и повышенной фибринолитической активности, приводящей к повышению D-димера при COVID-19, и сообщили, что существовавшая ранее повышенная активность плазмина, распознаваемая при гипертонии, диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях, повышает вирулентность и инфекционность вируса SARS-CoV-2 путем расщепления спайковых белков. Патологические находки ОРДС при COVID-19 свидетельствуют о воспалении и диффузном альвеолярном повреждении с экссудатами, которые имитируют сепсис-индуцированный ОРДС и преобладают в лимфоцитах (39).

Gattinoni и соавторы (40) предположили, что при ОРДС существует два различных типа повреждения легких. Тип L характеризуется низкой эластичностью и высоким комплаенсом, что редко встречается при ОРДС, в то время как тип H демонстрирует высокую эластичность и низкий комплаенс что является типичным вариантов ОРДС. Авторы объясняют, что основной причиной гипоксемии при типе L являются дефекты перфузии,



предположительно вызванные вазоконстрикцией и высокой фракцией шунта. Напротив, считается, что высокая эластичность в типе Н вызвана отеком легких. Мы предполагаем, что внутрисосудистая коагуляция и образование сгустков, помимо вазоконстрикции, способствуют нарушению перфузии. Результаты, упомянутые выше, свидетельствуют о наличии изменений прокоагулянта как внутриальвеолярного, так и внутрисосудистого пространства (рис. 2). Действительно, Dolhnikoff и соавторы (41) сообщили о фибринозных тромбах в легочной артериоле в областях как поврежденной, так и сохраненной паренхимы легкого. Повреждение эндотелия в легочном капилляре также ускоряется повреждением эндотелия сосудов. SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (42); быстрая репликация вируса вызывает массивный апоптоз эндотелиальных клеток и вызывает потерю антикоагулянтной функции просвета сосудов. Помимо нарушения функций коагуляции / фибринолиза и тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция способствует прокоагулянтным изменениям при COVID-19 (рис. 3).

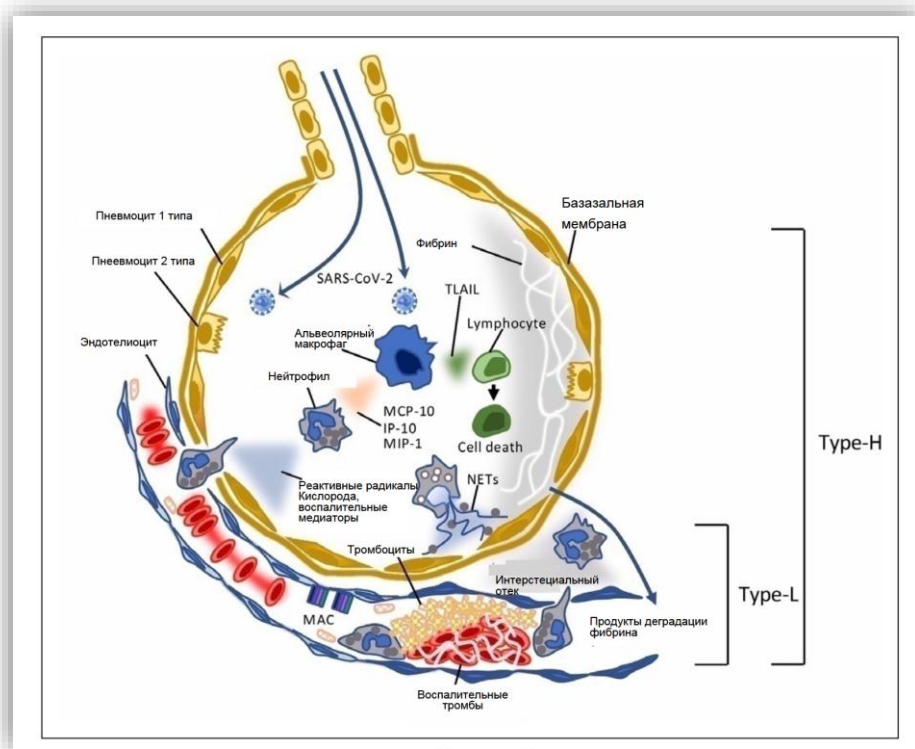
## **ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ, МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ ПОВРЖДЕНИЕ И ОРГАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ**

Известно, что различные провоспалительные цитокины повышены при COVID-19, и, по оценкам, «цитокиновый шторм» имеет отношение к прогрессированию и модификации заболевания. Фактор некроза опухолей - $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, интерферон- $\gamma$  и фактор, стимулирующий гранулоцитоколонию, являются типичными цитокинами, которые опосредуют воспаление и коагуляцию. Повышение уровня циркулирующих в крови цитокинов также увеличивается в легких. Xiong и соавторы (43) выявили повышенные уровни хемокинов, таких как хемотаксический белок 1 моноцитов (MCP-1), интерферониндуцируемый белок-10, воспалительный белок-1 макрофагов в БАЛ, полученный от пациентов с COVID-19. Этот цитокиновый шторм приводит к системной внутрисосудистой коагуляции, синдрому полиорганной дисфункции (СПОН) и летальному исходу (9). Действительно, Cao et al. (44) интегрировали данные, полученные из более чем 46 000 случаев COVID-19, и сообщили, что распространенность ОРДС составляла 28,8%, МОДС - 8,5%, а





летальность - 6,8%. Следовательно, регуляция перепроизводимых цитокинов находится в центре внимания лечения, направленного на подавление семейства IL-1 и IL-6, которые в настоящее время находятся в испытаниях (26). Множественные медиаторы воспаления также могут вызывать микроциркуляторное повреждение и образование тромба. В посмертной оценке легочных тканей при COVID-19 артериальные сосуды продемонстрировали нейтрофильную и мононуклеарную клеточную инфильтрацию и апоптоз эндотелиальных клеток и мононуклеарных клеток на основе иммуноокрашивания каспазой-3 (13).



**Рисунок 2. Повреждение легких при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).** Инфекция COVID-19 вызывает острое повреждение легких, вызванное активацией живых макрофагов, апоптозом лимфоцитов и нейтрофилами. Макрофаги продуцируют цитокины и хемокины, включая хемотаксический белок 1 моноцитов (MCP-1), интерферон-индуцируемый белок (IP) -10, макрофаги в воспалительном белке (MIP) -1, и высвобождают эти медиаторы в альвеолярное пространство. Повышенный фактор некроза опухолей (TNF), индуцирующий апоптоз (TRAIL) стимулирует апоптоз лимфоцитов. COVID-19 также вызывает повреждение эндотелия сосудов путем активации системы комплемента, что приводит к повышенной проницаемости и образованию воспалительных тромбов. Фибринолитическая система активируется, высвобождая фрагменты деградации фибрина (D-димеры) в циркуляции. Когда изменения в кровеносном сосуде являются доминирующими, а повреждение в альвеолярном пространстве относительно умеренное, эта ситуация рассматривается как тип-L тип, а когда повреждение распространяется на альвеолярное пространство, оно превращается в тип-H. MAC = мембранно-атакующий комплекс, NETs = нейтрофильные внеклеточные ловушки, SARS-CoV-2 = тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2.



Mehta и соавторы (45) сообщили, что тяжелый COVID-19 напоминает гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), чаще всего запускаемый вирусной инфекцией, клинический сценарий с неконтролируемой выработкой цитокинов и типичным проявлением лихорадки, спленомегалии, цитопении по двум или более линиям, повышенного ферритина, низкий уровень фибриногена и ПОН включая ОРДС (46, 47). Рентгенограммы грудной клетки включают двусторонние помутнения и консолидацию в виде матового стекла, которые аналогичны COVID-19. В лабораторных исследованиях распространены гиперферритинемия и высокие уровни ЛДГ, но низкие уровни фибриногена и цитопения более чем двух клеточных линий вследствие гемофагоцитоза не сообщаются при COVID-19. Взятые вместе, может быть разумным полагать, что патофизиология COVID-19 перекрывается с L-типом, а различия и сходства H-типа и COVID-19 должны быть изучены в будущих исследованиях.

### **ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЭМБОЛИЗМ И ТЭЛА**

Иммобилизация, воспаление, активированная коагуляция и подавленный фибринолиз увеличивают риск ВТЭ и ТЭЛА. Увеличивающиеся сообщения указывают на повышенный риск VTE и PE в COVID-19 (1, 48). Cui и соавторы (49) исследовали наличие тромбоза сосудов нижних конечностей при отсутствии симптомов с помощью ультразвукографии у пациентов с пневмонией COVID-19, получавших лечение в ОИТ, и сообщили, что распространенность составляла 25% (20/81). В другом исследовании пациентов, инфицированных SARS-CoV-1, сообщалось, что 20,5% пациентов имели ТГВ, а 11,4% имели ТЭЛА (50). Klok и соавторы (15) изучили 184 пациентов ОИТ и подтвердили VTE у 27% и артериальные тромботические явления у 3,7% пациентов. Следует иметь в виду, что распространенность ВТЭ и ПЭ недооценивается, поскольку доступ к КТ с контрастным усилением может быть ограничен у критически больных пациентов по практическим причинам. Уровни D-димера также не могут точно говорить о наличии тромбоза и высокие уровни в связи с критическим состоянием болезни. Следовательно, все критически больные пациенты должны получать профилактику ВТЭ, предпочтительно с использованием низкомолекулярного



(НМГ) гепарина, независимо от уровня их D-димера. В случае внезапного ухудшения состояния, повышенных потребностей в кислороде, правосердечной недостаточности и / или шока следует иметь очень высокое подозрение на ТЭЛА (51)

## **НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

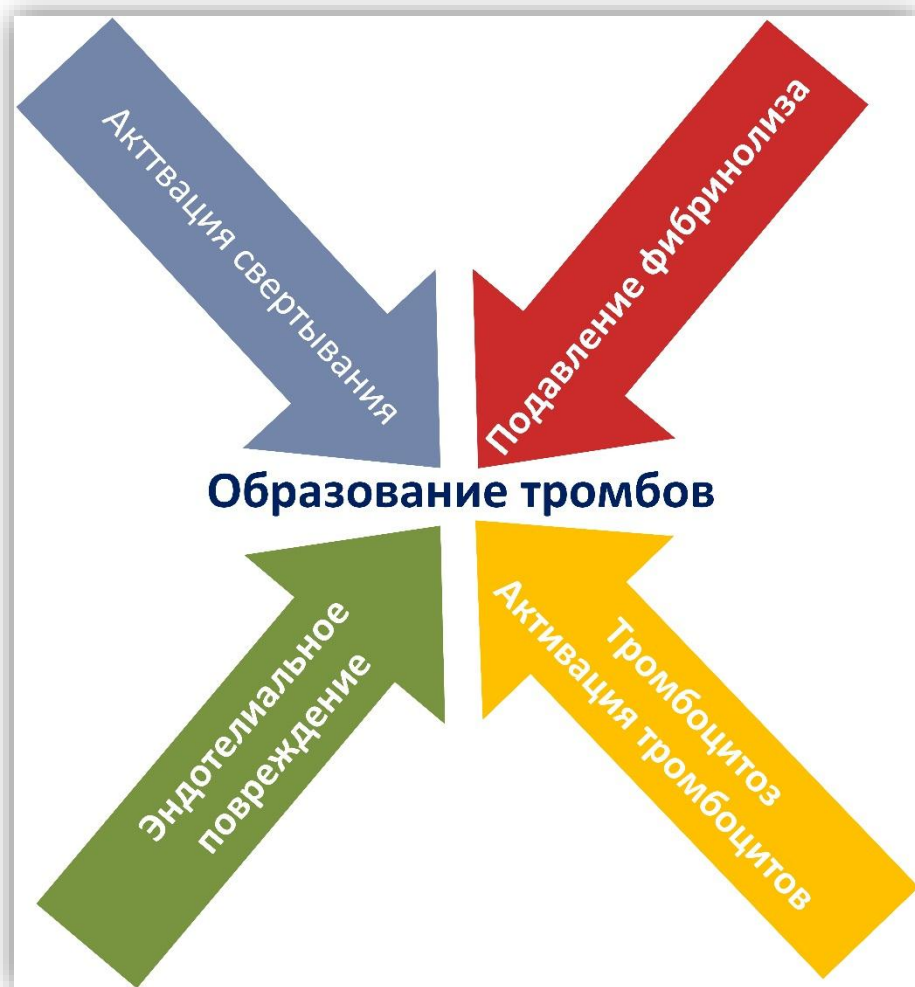
Влияние инфекции SARS-CoV-2 на беременность неясно, и Liu et al. (52) сообщили, что беременность и роды не усугубляют течение пневмонии COVID-19 в небольшом исследовании (15 случаев). Тем не менее, Dashraath и соавторы (53) предположили, что 2% беременных женщин нуждаются в искусственной вентиляции легких, у 9% будет задержка развития плода, а у 43% роды будут преждевременными. Кроме того, поскольку есть изменения в коагуляции / фибринолизе, которые происходят естественным образом во время беременности с гиперфибриногенемией, существуют серьезные опасения в отношении риска для беременных пациентов с тромботическими осложнениями и коагулопатией. Международное общество тромбоза и гемостаза [ISTH- International Society on Thrombosis and Haemostasis] выпустила временное руководство по ведению коагулопатии, связанной с COVID-19, и ДВС у беременных (54), и это руководство рекомендует: госпитализировать всех пациенток с заметно повышенным D-димером, длительным ПТ, количеством тромбоцитов менее  $100 \times 10^9 / \text{л}$  или фибриногеном менее 2 г / л, даже при отсутствии других опасений, с учетом использования профилактического НМГ у всех пациентов, которым требуется госпитализация при отсутствии противопоказаний.

## **КОАГУЛЯЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Пациенты с онкологией более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 из-за иммуносупрессии, плохого питания, сопутствующих заболеваний и иммобилизации (55). У больных раком, пораженных COVID-19, требуется особое внимание, так как они склонны к тромбоэмболическим осложнениям, и тромбопрофилактика является обязательной. Однако данных о клиническом



течении COVID-19 у онкологических больных пока мало, и необходимы дополнительные исследования.



**Рисунок 3. Образование тромбов при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).** Существует четыре основных фактора, которые ускоряют формирование тромбоза. Во-первых, тяжелый острый респираторный синдром при коронавирусной инфекции 2, вызванный цитокиновым штормом, активирует коагуляцию. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин -1 $\beta$  и IL-6, стимулируют экспрессию тканевого фактора на иммунных клетках и инициируют активацию каскада внешней коагуляции. Во-вторых, фибринолитическая система подавляется за счет снижения активности активатора плазминогена урокиназного типа и повышенным высвобождением ингибитора-активатора плазминогена-1. В-третьих, тромбоциты активируются различными провоспалительными цитокинами, а поврежденный эндотелий легко связывается с тромбоцитами. В-четвертых, повреждение эндотелия, вызванное воспалением, еще больше ускоряет тромботическую реакцию.

## **ЛЕЧЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ.**

### **Гепарин для профилактики ВТЭ**

Временное руководство ISTH рекомендует использовать профилактически НМГ у пациентов с тяжелой формой хронического сердечно-сосудистого заболевания (51). Tang et al. (56) показали, что эффект гепарина, главным



образом низкомолекулярного, показывает снижение смертности в случаях коагулопатии и лечения гепарином по сравнению с пациентами, у которых была коагулопатия и которые не лечились гепарином (40,0% против 64,2% соответственно;  $p = 0,029$ ). В том же исследовании повышение уровня D-димера было связано с увеличением смертности у пациентов, не получавших гепарин. Гепарин проявляет противовоспалительное действие, нейтрализуя DAMP для защиты эндотелиальных клеток за счет снижения токсичности гистонов в эндотелиальных плотных соединениях и уменьшения отека легких и утечки сосудов (57, 58). Что касается типа и дозы гепаринов, мы суммируем текущую рекомендацию в таблице 1. Необходимо соблюдать осторожность при применении лечебной дозы гепаринов. Общая эффективность все еще обсуждается (59).

**Таблица 1. Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины**

Препарат	Профилактическая доза	Лечебная доза
Дальтепарин (подкожно)	5,000 МЕ один раз в день	200 МЕ/кг один раз в день
Эноксапарин (подкожно)	40 мг один раз в день	1 мг/кг два раза в день
Надропарин (подкожно)	2,850 МЕ один раз в день	171 МЕ/кг один раз в день
Тинзапарин (подкожно)	4,500 МЕ один раз в день	175 МЕ/кг один раз в день
НФГ	5,000 МЕ два три раза в день подкожно	Внутривенное введение под лабораторным контролем

### **Антикоагулянтная терапия для профилактики образования воспалительных тромбов**

В дополнение к профилактике ВТЭ, антикоагулянтная терапия может также оказывать противовоспалительное действие. Glas и др. (34) предложили введение антикоагулянтов, таких как антитромбин, и активированный протеин С для лечения классической ОРДС. Другие авторы предложили методы лечения активатором плазминогена; чтобы обратить легочный микротромбоз при ОРДС с тканевым однако, убедительных доказательств у людей в настоящее время нет (60, 61).

### **Антитромбоцитарная терапия**



Хотя тромбоциты могут быть вовлечены в местный и системный тромбоцитический ответ при коагулопатии COVID-19, добавление ингибитора тромбоцитов к нефракционированному гепарину или НМГ в терапевтических дозах увеличило бы риск возникновения кровотечений. Это известное явление при острых коронарных синдромах, когда антикоагулянтная терапия наряду с антиагрегантной терапией может снижать артериальный тромбоз, но это связано с повышенным риском кровотечения, что также увеличивает нежелательные явления, и большинство ингибиторов P2Y<sub>12</sub> имеют длительный период полураспада без наличия какого-либо реверсивного агента. (62). Кроме того, тестирование функции тромбоцитов является обременительным, а научные исследования биомаркеров активации тромбоцитов все еще преждевременны. Микрососудистый тромбоз, ТГВ и тромбоз легочной артерии, по-видимому, обусловлены аномально повышенными уровнями фактора свертывания крови и отсутствием обычных защитных эффектов эндотелия сосудов. Роль активации тромбоцитов в этом процессе менее четко определена и не имеет четкого смысла

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

SARS-CoV-2 / COVID-19 часто индуцирует гиперкоагуляцию с повышением уровня воспаления, вызывая увеличение уровня свертывающих факторов свертывания крови и нарушение нормального гомеостаза эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к микроангиопатии, локальному образованию тромбов и системному дефекту коагуляции. тромбозу крупных сосудов и основным тромбоэмболическим осложнениям, включая ТЭЛА, у критически больных госпитализированных пациентов. У пациентов с коагулопатиями, вызванными инфекцией, критическим компонентом лечения является лечение основного заболевания. При COVID-19, при отсутствии в настоящее время у нас стандартной противовирусной терапии, мы считаем, что некоторые из уникальных микрососудистых и макрососудистых клинических проявлений гиперкоагуляции, наблюдаемых клиницистами, представляют собой воспалительные реакции тромбоцитов на продолжающуюся инфекцию. В результате рекомендуется проводить последовательный мониторинг



коагуляционных тестов каждые 2–3 дня. Наблюдение за развитием ВТЭ важно при повышенной настороженности у пациентов с внезапной декомпенсацией, не связанной с другими факторами. Все госпитализированные пациенты должны получить профилактику ВТЭ. В настоящее время в клинических испытаниях исследуются более высокие, чем обычные дозы низкомолекулярных гепаринов, хотя во многих центрах приняты повышенные или промежуточные дозы для профилактики ВТЭ.

Достаточно ли одной антикоагуляции для предотвращения этих тромботических явлений, особенно тех, которые вызваны эндотелиальной дисфункцией, неизвестно. Необходимы дополнительные стратегии и исследования для устранения всех факторов, которые приводят к микрососудистому и макроvasкулярному тромбозу.

#### **Список литературы:**

1. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association? *Eur Heart J* 2020; 41:1858.
2. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
3. 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 Mar 13. [online ahead of print]
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623. -
5. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant. pattern of patients with Covid-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. [online ahead of print]
6. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, 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 Apr 17. [online ahead of print] –
7. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 41:E006.
8. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:687–690 -
9. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:727–732 -
10. Luo W, Yu H, Gou J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* 2020:2020020407



11. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A clinical update. *Front Med* 2020; 14:126–135
12. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020 Apr 15. [online ahead of print] -
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417–1418 -
14. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018; 131:845–854 -
15. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 Apr 10. [online ahead of print] -
16. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group: Pulmonary embolism in COVID-19 patients: Awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020 Apr 24. [online ahead of print] -
17. Leonard-Lorant I, Delabranche X, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020 Apr 23. [online ahead of print] -
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–1720 -
19. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054–1062
20. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 19. [online ahead of print]
21. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844–847 -
22. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506:145–148 -
23. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475–481
24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497–506
25. Yin S, Huang M, Li D, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARSCoV2. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Apr 3. [online ahead of print]
26. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34





27. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 11. [online ahead of print]
28. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A retrospective study. *Chin Med J* 2020 Mar 20. [online ahead of print] –
29. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16. [online ahead of print]
30. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation* 2020 Apr 9. [online ahead of print]
31. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood* 2014; 123:2605–2613
32. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immuno-haemostasis: A new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care* 2017; 7:117.
33. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217:e20200652.
34. Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2013; 11:17–25
35. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:454–462
36. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31:S213–S220
37. Gralinski LE, Bankhead A, 3rd, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013; 4:e00271–
38. Ji HL, Zhao R, Matalon S, et al. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* 2020; 100:1065–1075
39. Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020; 73:239–242 -
40. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 14:1–4 -
41. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 15. [online ahead of print]
42. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46:586–590
43. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:761–770



44. Cao Y, Liu X, Xiong L, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Apr 3. [online ahead of print] -
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. ; HLH Across Speciality Collaboration, UK: COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033–1034
46. Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome. *Crit Care Clin* 2020; 36:415–426
47. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest* 2016; 149:1294–1301 - [PubMed](#)
48. Xie Y, Wang X, Yang P. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:e200067
49. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 9. [online ahead of print]
50. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: Challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:195–204
51. Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023–1026
52. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2020 Mar 18. [online ahead of print]
53. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Mar 23. [online ahead of print]
54. Abdul-Kadir R, Kobayashi T, Iba T, et al. ISTH interim guidance in recognition and management of coagulopathy or DIC in COVID-19-specific issues for consideration in pregnant women. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023–1026
55. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335–337
56. 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; 18:1094–1099
57. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1020–1022
58. Liu Y, Mu S, Li X, et al. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J Surg Res* 2019; 238:175–185
59. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Apr 27. [online ahead of print]



60. Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, et al. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: A final report on a phase I study. *Am Surg* 2001; 67:377–382
61. 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 Acute Care Surg* 2020 Mar 20. [online ahead of print] -
62. Hobl EL, Derhaschnig U, Firbas C, et al. Reversal strategy in antagonizing the P2Y<sub>12</sub> -inhibitor ticagrelor. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:1258–1261 -