

# Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких

**В.В. Салухов<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Н.И. Гуляев<sup>2</sup>**, ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

**Е.В. Дорохина<sup>1</sup>**, e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого; 143420, Россия, г/о Красногорск, п. Новый, д. 1

## Резюме

Механизмы COVID-19-ассоциированной коагулопатии (САС) сложны и во многом отличаются от стандартных механизмов тромбоза у тяжелобольных пациентов. В этом обзоре представлен патогенез, диагностика и сравнение различных типов коагулопатий с САС. В ходе COVID-19-инфекции количество случаев внезапной смерти вне больницы увеличилось. Одна из возможных причин – высокая частота серьезных тромботических событий у пациентов с COVID-19. Однако патогенез этих опасных для жизни событий многофакторен и требует самостоятельного обсуждения.

Отклонения в лабораторных исследованиях системы гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с тяжелым течением, указывают на активацию системы свертывания крови, соответствующей сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) или ДВС. Тем не менее нарушения гемостаза при COVID-19 имеют характеристики, которые отличают их от ДВС при сепсисе.

Клинические и лабораторные особенности САС частично совпадают с гемофагоцитарным синдромом, антифосфолипидным синдромом и тромботической микроангиопатией. В обзоре представлены данные об их сходстве и различиях.

Недостаточная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту необъяснимой смертности от COVID-19. Они могут быть связаны с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт, а также с недостаточной информативностью биомаркеров для их оценки.

Исследования выявления наиболее информативных биомаркеров для принятия решений об усилении антикоагулянтной профилактики у пациентов с тяжелой формой COVID-19 быстро развиваются, и все больше обращают внимание на ТЭГ и ROTEM. В обзоре представлены изменения САС на фоне проведения гормональной терапии при COVID-19-ассоциированном поражении легких. Пульс-терапия высокими дозами ГК оказывает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно повышает уровень D-димера, что увеличивает риск венозного тромбоза и тромбозэмболий.

**Ключевые слова:** COVID-19-ассоциированная коагулопатия, сепсис-индуцированная коагулопатия, тромбозэластография, ротационная тромбозэластометрия

**Для цитирования:** Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет.* 2020;(21):230–237. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-237.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in covid-associated lung damage

**Vladimir V. Salukhov<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0003-1851-0941, e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Nikolay I. Gulyaev<sup>2</sup>**, ORCID: 0000-0002-7578-8715, e-mail: nig27@mail.ru

**Elena V. Dorokhina<sup>1</sup>**, e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>2</sup> 3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, pos. New, Krasnogorsk urban district, 143420, Russia

## Abstract

The mechanisms of COVID-19-associated coagulopathy (CAC) are complex and differ in many ways from the standard mechanisms of thrombosis in critically ill patients. This review presents the pathogenesis, diagnosis, and comparison of various types of coagulopathy with SAS. During COVID-19 infection, the number of sudden deaths outside the hospital increased. One possible reason is the high incidence of serious thrombotic events in patients with COVID-19. However, the pathogenesis of these life-threatening events is multifactorial and requires independent discussion.

Deviations in laboratory studies of the hemostatic system in patients infected with SARS-CoV-2 with a severe course indicate the activation of the blood coagulation system corresponding to sepsis-induced coagulopathy (SIC) or DIC. However, hemostasis disorders in COVID-19 have characteristics that distinguish them from DIC in sepsis.

The clinical and laboratory features of CAC overlap with hemophagocytic syndrome, antiphospholipid syndrome, and thrombotic microangiopathy. The review presents data on their similarities and differences.

Inadequate diagnosis or inadequate treatment of hypercoagulability may explain the high incidence of unexplained deaths from COVID-19. They can be associated with potentially preventable microvascular and macrovascular thrombosis and subsequent cardiovascular complications, including myocardial injury and infarction, as well as insufficient information content of biomarkers for their assessment.

Research to identify the most informative biomarkers for decision-making to intensify anticoagulant prophylaxis in patients with severe COVID-19 is progressing rapidly, with increasing focus on TEG and ROTEM.

The review presents changes in CAC during hormone therapy for COVID-19-associated lung damage. Pulse therapy with high doses of GCS has a rapid anti-inflammatory effect, but at the same time increases the level of D-dimer, which increases the risk of venous thrombosis and thromboembolism.

**Keywords:** COVID-19-associated coagulopathy, sepsis-induced coagulopathy, thromboelastography, rotational thromboelastometry

**For citation:** Salukhov V.V., Gulyaev N.I., Dorokhina E.V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in covid-associated lung damage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):230–237. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-237.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов с COVID-19 развиваются симптомы респираторной инфекции, у некоторых из них они прогрессируют до более тяжелого системного заболевания, характеризующегося устойчивой лихорадкой, повреждением легких с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), коагулопатией, полиорганной недостаточностью (ПОН), шоком и высокой летальностью [1].

Тщательное наблюдение за пациентами с COVID-19 показало, что изменения системы свертывания крови почти у 50% пациентов напоминают системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и тромботические микроангиопатии (ТМА) [2]. Кроме того, оказалось, что COVID-19-ассоциированная коагулопатия также имеет особенности, которые отличают ее от ДВС и ТМА [3].

Другим очень важным открытием у пациентов с тяжелым течением COVID-19 является склонность к тромбэмболическим осложнениям в венозной и артериальной системах [4].

Высокая смертность и ее прямая связь с тромбэмболическими осложнениями делают коагуляционные осложнения ведущими в изучении COVID-19 [5].

Это, в свою очередь, поднимает вопросы о потенциальной роли антикоагулянтов и их оптимальном дозировании в профилактике и лечении пациентов с COVID-19 [6, 7]. Эффективность профилактического и терапевтического использования антикоагулянтов в этом контексте неоднозначна. Патофизиология COVID-19-ассоциированной коагулопатии (САС) сложна и, вероятно, будет во многом отличаться от стандартных механизмов тромбоза, о которых сообщается у тяжелобольных пациентов. В этом обзоре представлен патогенез, диагностика и сравнение различных, хорошо охарактеризованных типов коагулопатий с САС.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В соответствии с рекомендациями ISTH, пациентам с коронавирусной инфекцией (COVID-19) в качестве тромботических биомаркеров необходимо оценивать уровни

D-димера, уровни фибриногена, протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов.

В этих же рекомендациях указано, что для принятия решения о госпитализации у всех пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, следует определять исходную концентрацию D-димеров, ПТВ и количество тромбоцитов [6]. У госпитализированных пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении инфекции, становится необходимым систематический мониторинг параметров гемостаза [8]. Утяжеление тромбоцитопении, повышение концентрации D-димера, удлинение ПТВ и утяжеление гипофибриногенемии могут указывать на развитие ДВС. N. Tang et al. в своем исследовании показали, что ДВС развивалось у 71,4% пациентов с COVID-19, которые впоследствии умерли, и только у 0,6% пациентов с COVID-19, которые выжили [9].

Однако высказываются опасения по поводу применения D-димера в качестве биомаркера у COVID-19-инфицированных пациентов. D-димер имеет низкую специфичность, а повышенные уровни часто наблюдаются в пожилом возрасте, у женщин, при злокачественных новообразованиях, хирургическом вмешательстве, беременности, гиподинамии, употреблении наркотиков, системных заболеваниях соединительной ткани, терминальной стадии почечной недостаточности и предшествующей тромбэмболии [10].

Кроме того, D-димер отражает более позднюю стадию гемостатического процесса и высвобождается, когда сгусток разрушается фибринолитическими процессами.

Другие стандартные лабораторные тесты, включая ТВ и АЧТВ, измеряют свертывающую активность плазмы и игнорируют другие компоненты свертывания, такие как тромбоциты и фибринолиз. Подсчет тромбоцитов и концентрация фибриногена также требуют статических измерений без какой-либо информации об их функциональности [11].

С другой стороны, коагулологический анализ цельной крови можно быстро выполнить с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) или ротационной тромбоэластометрии (ROTEM), которые измеряют способность цельной крови образовывать и поддерживать образование сгустка [12].

В настоящее время опубликовано несколько отчетов, описывающих ранний опыт применения ТЭГ или ROTEM для исследования у пациентов, поступивших с тяжелой формой COVID-19 в учреждения интенсивной терапии в Италии и США [13].

М. Panigada et al. продемонстрировали профиль гиперкоагуляции, измеренный с помощью ТЭГ, у 24 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с COVID-19 [13]. Они отметили, что время реакции (R) и время образования сгустка (K) были короче, чем у контрольной популяции. К-угол и значения МА были выше, чем у контрольной популяции, тогда как лизис сгустка через 30 мин (LY-30) был ниже у 100% пациентов с COVID-19.

Аналогичные результаты были получены с помощью ТЭГ T.K. Maatman et al. и F.L. Wright et al., которые показали связанное с COVID-19 состояние гиперкоагуляции, относящееся к нарушению фибринолиза (определяемое LY-30 < 0,8%) [14, 15].

У пациентов с профилем гиперкоагуляции и/или нарушением фибринолиза была более высокая частота венозного тромбоза (40% против 5%,  $p = 0,013$ ) [15].

Точно так же J.R. Mortus et al. обнаружили высокий МА у 19 из 21 пациента с тяжелым COVID-19 при измерении с помощью ТЭГ [16].

Наконец, V. Pavoni et al. продемонстрировали достоверные доказательства состояния гиперкоагуляции при тяжелом COVID-19 с платформы ROTEM с улучшенными показателями плотности фибриногенового сгустка после 10 дней болезни. Это указывает на возможность динамической оценки изменений коагуляции, которые сопровождают рост или снижение воспалительных параметров [17].

J.R. Mortus, S.E. Manek, L.S. Brubaker et al. обнаружили, что более половины пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) Медицинского центра Бейлор Сент-Люк, имели клинически значимые тромбозы, которые были диагностированы только на основании показателей тромбозластографии (ТЭГ). Все пациенты получали стандартную антикоагулянтную профилактику тромбоза глубоких вен при поступлении в ОИТ и терапевтическую антикоагуляцию (инфузия гепарина или эноксапарина (2 мг/кг/сут)) при тромботических осложнениях. Всем пациентам при поступлении в ОИТ выполняли ТЭГ и ТЭГ с коррекцией гепариназы. Гиперкоагуляция определялась как повышенная активность фибриногена под углом более чем  $73^\circ$  или максимальная амплитуда (МА) более 65 мм на ТЭГ с поправкой на гепариназу [17].

В это когортное исследование был включен 21 пациент (средний возраст (SD) 68 (11) лет (диапазон 50–89 лет); 12 (57%) мужчин). Среди этих пациентов 20 (95%) имели сопутствующие заболевания со средним наблюдением (SD) 3 (2), сопутствующими заболеваниями у каждого (диапазон от 1 до 7 сопутствующих заболеваний). Среднее (SD) наблюдение составило 11 (4) дней. Когортное международное нормализованное отношение (МНО), уровни тромбопластина и тромбоцитов находились в пределах нормальных значений, но уровни фибри-

ногена и D-димера были повышены. В общей сложности у 19 пациентов (90%) была обнаружена гиперкоагуляция ТЭГ, в т. ч. 14 пациентов (74%) с гиперкоагуляцией ТЭГ по активности фибриногена и критериями МА и 5 пациентов (26%) с гиперкоагуляцией ТЭГ только с критериями МА. У 13 пациентов (62%) выявлены клинические признаки тромботических событий. Всего было зарегистрировано 46 событий в диапазоне от 1 до 8 событий на пациента. Не было статистически значимых различий в протромбиновом времени, МНО, частичном тромбопластиновом времени или уровнях тромбоцитов между 10 пациентами с как минимум 2 тромботическими событиями и 11 пациентами с менее чем 2 событиями. У этих же пациентов МА ТЭГ была значительно больше в группе с высокой частотой тромботических событий, чем в группе с низкой частотой тромботических событий (среднее (SD), 75 мм против 61 мм;  $p = 0,01$ ). Повышенная МА наблюдалась у 10 пациентов (100%) в группе с высокой частотой тромботических событий по сравнению с 5 пациентами (45%) в группе с низкой частотой тромботических событий. МА ТЭГ обеспечивала 100%-ную чувствительность и 100%-ную прогностическую ценность в диагностике тромботических событий.

Недостаточная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту необъяснимой смертности от COVID-19. Они могут быть связаны с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт.

В этом контексте ТЭГ может иметь решающее значение для точной идентификации пациентов с повышенным риском тромбоза, а также при необходимости для избежания ненужной антикоагуляции у пациентов с низким риском тромбоза. В частности, диагностика гиперкоагуляции ТЭГ-МА дает 100%-ную чувствительность и 100%-ную прогностическую ценность при оценке возникновения множественных тромбозов при САС [17].

Таким образом, исследования выявления наиболее информативных биомаркеров для принятия решений об усилении антикоагулянтной профилактики у пациентов с тяжелой формой COVID-19 быстро развиваются и все больше обращают внимание на ТЭГ и ROTEM.

Благодаря простоте тестирования и их свойств в качестве единого теста, который может оценить различные компоненты и стадии коагуляции и функции тромбоцитов у постели больного, ТЭГ или ROTEM идеально подходят для предварительной оценки риска тромботических осложнений у пациентов с умеренным или тяжелым COVID-19 [18].

## ОСОБЕННОСТИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2: СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ С ДРУГИМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ

Отклонения в лабораторных исследованиях системы гемостаза у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с

тяжелым течением, указывают на активацию системы свертывания крови, соответствующей сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) или ДВС. Тем не менее, как подчеркивают различные эксперты, нарушения гемостаза при COVID-19 имеют характеристики, которые отличают их от ДВС при сепсисе.

Недавно опубликованные результаты исследования показывают, что тяжелая инфекция SARS-CoV-2 вызывает значительное подавление фибринолитической системы, что проявляется среди прочего полным отсутствием лизиса тромба при тромбоэластографии (ТЭГ; параметр LY30 = 0%) [15].

Эти результаты удивительны, потому что D-димер, высокая концентрация которого так характерна для пациентов с COVID-19, является результатом расщепления фибрина основным компонентом фибринолитической системы – плазмином.

При большом количестве полимеризованного фибрина в кровотоке пациентов с COVID-19 даже небольшой фибринолитической активности достаточно для выработки большого количества D-димера [15].

Альтернативная теория состоит в том, что SARS-CoV-2 сначала активирует фибринолитическую систему, которая затем переходит в подавленное состояние [15].

Важной и отличительной чертой коагулопатии, ассоциированной с SARS-CoV-2, является то, что практически не встречается геморрагический диатез. Чтобы подчеркнуть отличие нарушений свертывания крови у людей, инфицированных SARS-CoV-2, от других коагулопатий, эксперты предложили термин «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» (CAC) [19].

Обобщая опубликованные данные, следует предположить, что в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 система гемостаза увеличивает свой протромботический потенциал в механизмах, зависящих в основном от сильной воспалительной реакции (т. н. цитокиновый шторм) и повреждения эндотелия, а также, возможно, от подавления фибринолитической системы.

Не следует забывать, что, помимо изменений в микроциркуляции, у пациентов с COVID-19 также имеется тенденция к образованию тромбов в более крупных сосудах.

Клинические и лабораторные особенности CAC частично совпадают с гемофагоцитарным синдромом, антифосфолипидным синдромом и тромботической микроангиопатией.

### **Гемофагоцитарный синдром/ гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз**

Гемофагоцитарный синдром (HPS), или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), – это гиперовоспалительный синдром, характеризующийся чрезмерной активацией иммунных клеток, таких как макрофаги, естественные клетки-киллеры и цитотоксические Т-клетки. Приобретенный HPS/HLH происходит из-за большого количества провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , IL-1, IL-2 и IL-6), высвобождаемых из активированных макрофагов и лимфоцитов, вторичных по отношению к различным триггерам, включая вирусную

инфекцию [20]. Диагноз основывается на пяти критериях (лихорадка, спленомегалия, снижение количества в двух клеточных линиях, гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия и гемофагоцитоз) [21]. Недавно были введены три дополнительных критерия, которые включают низкую/отсутствующую активность естественных клеток-киллеров, гиперферритинемию и высокий уровень растворимых рецепторов интерлейкина-2. Хотя есть некоторые сходства между HPS/HLH и CAC, такие как развитие «цитокинного шторма» при COVID-19, клинические и лабораторные данные типичного HPS/HLH не характерны для COVID-19, за исключением лихорадки и гиперферритинемии [22]. Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование пациентов с COVID-19 показало повышенные уровни ферритина у невыживших по сравнению с выжившими (1297,6 нг/мл против 614,0 нг/мл,  $p < 0,01$ ), а также для IL-6 (11,4 нг/мл против 6,8 нг/мл,  $p < 0,0001$ ) [23].

Лечение HPS/HLH требует устранения причинной инфекции плюс иммуносупрессивного лечения кортикостероидами и/или противоопухолевой химиотерапией при рефрактерном заболевании [24]. При COVID-19 о гемофагоцитозе при биопсии костного мозга не сообщалось [25]; не рекомендуется использовать химиотерапию. В отличие от HPS/HLH, тяжелое повреждение легких и коагулопатия являются доминирующими характеристиками COVID-19.

Прямая инфекция SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких с последующим повреждением эндотелиальных клеток капилляров легких и последующее отложение фибрина с усилением фибринолиза u-PA в альвеолах могут способствовать различиям между COVID-19 и HPS/HLH. Основываясь на теории гиперцитокинемии, антицитокиновая терапия может играть важную роль в лечении COVID-19 [26].

### **Антифосфолипидный синдром**

Тромботический инсульт, о котором сообщают даже у молодых пациентов, является серьезным осложнением COVID-19, при этом клиническое значение наличия антифосфолипидных антител неизвестно [27]. Вторичный антифосфолипидный синдром (АФЛС) – это приобретенная аутоиммунная тромбофилия, определяемая развитием артериальных и венозных тромбозов в присутствии антифосфолипидных антител [28]. Антифосфолипидные антитела, т. е. волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и антитела против  $\beta$ 2-гликопротеина (GP) I, вызывают тромбоцитопению и пролонгированное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), и эти результаты часто являются ключом к антифосфолипидному синдрому (АФЛС). Хотя повреждение легких не является распространенным явлением при АФЛС, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФЛС), редкий, но очень смертельный вариант, может привести к дисфункции нескольких органов, включая острое повреждение легких [29], и предполагается участие сверхактивированной системы комплемента [30]. В то время как стратегия лечения для предотвращения тромбоза при АФЛС может включать комбинированную

антиагрегантную и антикоагулянтную терапию [31], преимущество в добавлении антитромбоцитов к терапевтической дозе нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина при COVID-19 неизвестно и может увеличить риск кровотечения.

При COVID-19 [32] в дополнение к антикоагулянтной терапии, как и при лечении КАФЛС, применяются глюкокортикоиды, плазмаферез и/или внутривенный иммуноглобулин. Плазменная терапия реконвалесценции разрабатывается для COVID-19, но использование внутривенных иммуноглобулинов не изучалось.

R. Escher et al. [33] сообщили об интересном случае COVID-19 поступившего в больницу пациента с измененным психическим статусом, за которым последовала дыхательная и почечная недостаточность. Пациент с COVID-19-инфекцией продемонстрировал повышенный уровень антикардиолипина и антител IgM к  $\beta$ 2-GP I одновременно с резко повышенными уровнями фактора фон Виллебранда (VWF) и фактора VIII.

Таким образом, в исследованиях демонстрируются сходство и различия лабораторных проявлений САС и АФЛС.

### Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это клиническое заболевание, включающее тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС) и вторичные ТМА. ТМА характеризуется образованием тромба в микроциркуляторном русле (в основном артериолах) с лабораторными признаками микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и тромбоцитопении. Диффузные микроваскулярные тромбы во многих органах при вскрытии COVID-19 аналогичны таковым, как и при ТМА, а изменения гематологических маркеров напоминают изменения при умеренной МАГА, представленные снижением гемоглобина, повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышенным билирубином, пониженным гаптоглобином и т.д. и появлением гистiocитоза [34].

### Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) вызывается индуцированным аутоантителами истощением или ингибированием дезинтегрина и ферментом металлопротеиназы (ADAMTS-13), который расщепляет большие мультимеры фактора фон Виллебранда (VWF). При ТТП обнаруживаются микротромбы тромбоцитов, наряду с тяжелой тромбоцитопенией и МАГА. Хотя приобретенная ТТП может быть вызвана инфекцией, на сегодняшний день не поступало сообщений об истощении ADAMTS-13 при COVID-19. Скорее, сообщалось о повышенных уровнях VWF при COVID-19. J. Helms et al. [35] обнаружили заметно повышенные уровни активности VWF, антигена VWF и уровня фактора VIII при COVID-19. Кроме того, почти у 90% обследованных пациентов были выявлены антикоагулянт волчанки, что позволяет предположить, что COVID-19 проявляет черты, напоминающие признаки ТТП и АФЛС.

Предполагается, что повышенный VWF является результатом повреждения сосудов, поскольку VWF и

фактор VIII накапливаются в тельцах Вейбеля – Паладе в эндотелиальных клетках. Инфекция эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 может стимулировать высвобождение этих компонентов, причем уровни повышаются независимо от уровней ADAMTS13. Известно, что вирус денге, вирус, подобный коронавирусу, стимулирует эндотелиальные клетки к высвобождению, а при лихорадке денге сообщалось о связи между повышенными уровнями циркулирующего VWF и инсультом. Признаки ТТП в виде тромбоцитопении, лихорадки, снижения сознания и почечной недостаточности также можно увидеть при COVID-19. Однако артериальный тромбоз, такой как инсульт и острый коронарный синдром, и микрососудистый (артериолярный) тромбоз преобладают при ТТП и существенно реже наблюдаются при COVID-19.

### Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) также может быть вызван вторичной инфекцией и является следствием нарушения регуляции пути комплемента. Типичными симптомами ГУС являются микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), острое повреждение почек и дисфункции других органов. E. Gavrilaki et al. [36] утверждают, что COVID-19 больше напоминает патофизиологию и фенотип ГУС, чем СИК/ДВС. Активированный комплемент активирует тромбоциты, вызывает гемолиз и, наконец, образует комплексы мембранной атаки (MAC [C5b-9]), которые повреждают клеточные мембраны. Хотя исследования системы комплемента при COVID-19 немногочисленны, известно, что MERS-CoV увеличивает уровни C5a и C5b-9 в крови и тканях легких на мышинной модели. Кроме того, C. Magro et al. [37] описали отложение MAC (Membrane attack complexes), C4d и маннозосвязывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы (MASP) в микрососудах легких пациентов с COVID-19. Активация системы комплемента может быть вовлечена в повреждение эндотелия при COVID-19, и в настоящее время изучается эффект антикомплемментарной терапии.

### Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – это протромботическое осложнение, которое может возникнуть после лечения гепарином. Поскольку профилактика ВТЭ с использованием гепаринов (нефракционированных или НМГ) становится стандартом лечения COVID-19, пациенты могут подвергаться повышенному риску развития ГИТ. Эта побочная реакция на лекарство вызывается активирующими тромбоциты антителами, которые распознают мультимолекулярные комплексы фактора 4 тромбоцитов (PF4) и гепарина. Пациенты часто испытывают умеренную или тяжелую тромбоцитопению, проявляющуюся в виде венозных или артериальных тромбозов (иногда обоих одновременно).

Риск ГИТ в десять раз ниже для НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином, и, таким образом, НМГ предпочтительнее для тромбопрофилактики COVID-19.

Балльная шкала 4Ts, состоящая из оценки тромбоцитопении, времени начала тромбоза и других причин тромбоцитопении, полезна для клинической диагностики [38], но ее применение может быть проблематичным у пациентов с COVID-19. Более высокое исходное количество тромбоцитов при COVID-19 может скрывать клиническую оценку снижения количества тромбоцитов, связанного с ГИТ, поэтому необходима клиническая бдительность, включая соответствующую лабораторную оценку антител к ГИТ. При подозрении на ГИТ следует изменить антикоагулянтную терапию, включив фондапаринукс или прямые ингибиторы тромбина (например, аргатробан, бивалирудин) [39].

В ходе COVID-19-инфекции количество случаев внезапной смерти вне больницы увеличилось. Одна из возможных причин – высокая частота серьезных тромбоцических событий у пациентов с COVID-19. Однако патогенез этих опасных для жизни событий многофакторен и требует самостоятельного углубленного изучения.

## COVID-19-КОАГУЛОПАТИЯ И ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Коронавирусная пневмония протекает не только с тяжелым поражением легочной ткани, но и с аутоиммунным системным воспалением, стремительной активацией цитокинов и хемокинов, получивших название «цитокиновый шторм», и одновременно с высоким риском тромбозов и тромбоэмболий.

В июне 2020 г. был опубликован отчет британского исследования RECOVERY, который показал снижение 28-дневной летальности у пациентов, получающих дексаметазон. В анализ были включены 6 425 пациентов, из которых 2 104 были в группе вмешательства и 4 321 – в контрольной группе. Медиана продолжительности применения дексаметазона составила 7 дней. Была обнаружена более низкая частота возникновения первичной конечной точки в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой среди пациентов:

- на ИВЛ (29,3% vs 41,4%; относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,51–0,81),
- в группе пациентов, которые получали оксигенотерапию без инвазивной вентиляции (23,3% vs 26,2%; относительный риск 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94).

Аналогичная взаимосвязь не была продемонстрирована в группе пациентов, которые не получали оксигенотерапию или инвазивную вентиляцию (17,8% vs 14,0%; относительный риск 1,19; 95% ДИ 0,91–1,55).

Таким образом, применение дексаметазона было связано с более низкой 28-дневной летальностью у пациентов с симптомами, продолжающимися > 7 дней, но не у пациентов с более короткой продолжительностью симптомов.

В этом исследовании впервые поднят вопрос безопасности применения кортикостероидов при лечении тяжелой COVID-19-инфекции.

Помимо смертельных случаев, в группе получавших гидрокортизон было зарегистрировано три серьезных

нежелательных явления (церебральный васкулит, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и внутрибрюшное кровотечение в результате антикоагуляции при лечении ТЭЛА).

В.Ю. Мареев и соавт. исследовали эффективность и безопасность пульс-терапии высокими дозами глюкокортикоидов (ГКС): метилпреднизолон 1000 мг 3 дня плюс дексаметазон 8 мг еще 3–5 дней у 17 больных с тяжелым течением коронавирусной пневмонии. Помимо оценки клинического статуса, проведена оценка динамики С-реактивного белка (СРБ), маркера тромбообразования D-димера и степени поражения легких на компьютерной томографии (КТ). В исследуемой группе значимо уменьшилась одышка, возросла сатурация кислорода и снизились баллы по шкале клинического состояния NEWS-2. В группе ГКС статистически значимо снизился уровень СРБ с 134 до 41,8 мг/дл ( $p = 0,009$ ), но одновременно значимо повысился D-димер с 1,41 до 1,98 мкг/мл ( $p = 0,044$ ). Была выявлена корреляция между динамикой индекса Н/Л и D-димера в группе пульс-терапии ГКС, что подчеркивает связь хронического аутоиммунного воспаления и тромбообразования при COVID-19 ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,04$ ) [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пульс-терапия высокими дозами ГКС оказывает быстрый противовоспалительный эффект, однако одновременно повышает уровень D-димера, что увеличивает риск венозного тромбоза и тромбоэмболий.

САС имеет уникальные особенности, которые можно определить как новую категорию коагулопатии.

У каждого больного COVID-19, который нуждается в госпитализации, следует контролировать протромбиновое время (ПТВ), концентрацию D-димера и фибриногена и количество тромбоцитов. Повышение концентрации D-димера коррелирует с более высокой летальностью, а быстро нарастающая гипофибриногемия предвещает развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Однако необходимо помнить, что изменения в результатах лабораторных исследований, отвечающих критериям ДВС, могут быть следствием других причин, отличных от инфицирования SARS-CoV-2 (например, бактериальная суперинфекция или тяжелое сопутствующее заболевание).

Тактика действий в случае коагулопатии, ассоциированной с коронавирусом, должна напоминать ведение таких коагулопатий, как ДВС и СИК, согласно рекомендациям ISTH.

Больные с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), поэтому каждого госпитализированного пациента с COVID-19 необходимо обследовать на предмет появления тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА может проявляться усилением дыхательной недостаточности. Поскольку основное заболевание (COVID-19) проявляется дыхательной недостаточностью, лечащая команда может неправильно оценить ухудше-

ние состояния пациента в ходе развития ТЭЛА как прогрессирование инфекции в легких.

Из-за высокого риска развития ВТЭ у каждого госпитализированного пациента с COVID-19 без абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии следует применять тромбoproфилактику с использованием НФГ или НМГ.

Частота возникновения венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19 оказалась неожиданно высокой, что определяет потребность в разработке и применении эффективных превентивных диагностических и лечебных протоколов.

У больных в критическом состоянии, а также при использовании методов экстракорпоральной поддержки кровообращения, при отсутствии возможности эффективно мониторировать состояние системы гемостаза традиционными методами целесообразно использовать глобальные тесты (тромбоэластография) при наличии опыта

их применения и интерпретации. Однако методология применения тромбоэластографии у пациентов с COVID-19 в условиях высокой частоты и многофакторности серьезных тромботических событий требует самостоятельного углубленного изучения.

Таким образом, изучение патогенеза COVID-19-ассоциированной коагулопатии, разработка алгоритмов ее диагностики и коррекции на различных этапах заболевания, в условиях различных вариантов течения, от легкой до крайне тяжелой, предопределяют исход лечения COVID-19-ассоциированной инфекции, поскольку САС является интегрирующим компонентом взаимодействия инфекционного процесса, иммунного ответа и общесоматического статуса и определяющим риск неблагоприятных исходов.



Поступила / Received 02.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.12.2020

Принята в печать / Accepted 17.12.2020

## Список литературы / References

- Xu X., Yu C., Qu J., Zhang L., Jiang S., Huang D. et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9.
- Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M., Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358–1364. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
- Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):438–440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1995–2002. doi: 10.1111/jth.14888.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
- Moore G., Warkentin T.E., Mohammed A.M., Jevtic S.D., Zeller M.P., Perera K.S. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Neurol Clin Pract.* 2020;37(5):492–494. doi: 10.1212/CJP.0000000000000805.
- 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;(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Kabrhel C., Mark Courtney D., Camargo C.A. Jr., Plewa M.C., Nordenholz K.E., Moore C.L. et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):589–597. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00765.x.
- Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020;120(11):1594–1596. doi: 10.1055/s-0040-1714217.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Tantry U.S., Monroe A.L., Muresan A.A., Brunner N.E. et al. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. *Platelets.* 2016;27(7):642–649. doi: 10.3109/09537104.2016.1153617.
- Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–1742. doi: 10.1111/jth.14850.
- Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E., Moore H.B., Wohlauer M.V., Urban S. et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.
- Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., McGuire S.P., Kinnaman G., Hartwell J.L. et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e783–e790. doi: 10.1097/CCM.0000000000004466.
- Mortus J.R., Manek S.E., Brubaker L.S., Loor M., Angel C.M., Trautner B.W., Rosengart T.K. Thromboelastographic results and hypercoagulability syndrome in patients with coronavirus disease 2019 who are critically ill. *JAMA Netw Open.* 2020;3(06):e2011192. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11192.
- Pavoni V., Giancesello L., Pazzi M., Stera C., Meconi T., Frigieri F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):281–286. doi: 10.1007/s11239-020-02130-7.
- Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72–81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.
- Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;13(23):2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020060000.
- Ramachandra S., Zaidi F., Aggarwal A., Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;64:53–57. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
- Henter J.I., Horne A., Aricó M., Egeler R.M., Filipovich A.H. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131. doi: 10.1002/pbc.21039.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Kleynberg R.L., Schiller G.J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(11):726–732. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271259>.
- Dimopoulos G., de Mast Q., Markou N., Theodorakopoulou M., Komnos A., Mouktraoudi M. et al. Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* 2020;28(1):117–123.e1. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.007.
- Radbel J., Narayanan N., Bhatt P.J. Use of tocilizumab for COVID-19-induced cytokine release syndrome: a cautionary case report. *Chest.* 2020;15891:E15–E19. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024.
- Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- Groot N., de Graeff N., Avcin T., Bader-Meunier B., Delozalova P., Feldman B. et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1637–1641. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001.

29. Wiedermann F.J., Lederer W., Mayr A.J., Sepp N., Herold M., Schobersberger W. Prospective observational study of antiphospholipid antibodies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: comparison with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12(6):462–467. doi: 10.1191/09612033lu413oa.
30. Espinosa G., Rodríguez-Pintó I., Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update. *Paininerva Med.* 2017;59(3):254–268. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03324-9.
31. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454.
32. Zhou X., Li Y., Yang Q. Antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention in patients complicated by COVID-19: implications from clinical features to pathological findings. *Circulation.* 2020;141(22):1736–1738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046988.
33. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
34. Campbell C.M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation.* 2020;141(22):1739–1741. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.
35. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
36. Gavriilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020;189(6):e227–e230. doi: 10.1111/bjh.16783.
37. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
38. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106(8):2710–2715. doi: 10.1182/blood-2005-04-1546.
39. Greinacher A., Selleng K., Warkentin T.E. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099–2114. doi: 10.1111/jth.13813.
40. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-Терапия стероидными гормонами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбозмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология.* 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226. Mareev V.Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse-therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation And Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiia.* 2020;60(6):15–29. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.

### Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад во все этапы исследования и написания статьи

### Contribution of authors

All authors contributed equally to all stages of research and writing

### Информация об авторах:

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Гуляев Николай Иванович**, д.м.н., доцент, начальник кардиологического центра, 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, г/о Красногорск, п. Новый, д. 1; Researcher ID: F-9937-2016; Author ID: 56700036600; SPIN-код: 2507-5073; Author ID: 799762; e-mail: nig27@mail.ru

**Дорохина Елена Владимировна**, слушатель ординатуры 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru

### Information about the authors:

**Vladimir V. Salukhov**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the First Department and Clinic (Therapy for Advanced Training of Doctors) named after Academician N.S. Molchanova, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Nikolay I. Gulyaev**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Cardiology Center, 3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, pos. New, Krasnogorsk urban district, 143420, Russia; Researcher ID: F-9937-2016; e-mail: nig27@mail.ru

**Elena V. Dorokhina**, Residency Student of the First Department and Clinic (Therapy for Advanced Training of Doctors) named after Academician N.S. Molchanova, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; e-mail: lena.dorokhina@inbox.ru