

Изменение гематологических показателей при COVID-19

Д. Н. Задумина, ORCID: 0000-0001-5802-2462, darya29.08@mail.ru

В. В. Скворцов, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Резюме. Новая коронавирусная инфекция, ставшая причиной значительной заболеваемости и смертности в большинстве стран мира, была впервые выявлена в декабре 2019 года в городе Ухань в Китае. В марте 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции, ставшая вызовом человечеству и медицинскому сообществу. Коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой высококонтагиозное заболевание, возбудителем которого является вирус SARS-CoV-2. Специфические протромботические изменения системы гемостаза при COVID-19 ассоциируются с повышенной частотой возникновения венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями. Одним из наиболее опасных и прогностически неблагоприятных осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии по типу декомпенсированной гиперкоагуляции, вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Между гемостатическими нарушениями и системным воспалительным ответом на вирусную инфекцию существует тесная взаимосвязь. Клинические и лабораторные признаки тромботических состояний и их тяжесть прямо коррелируют с выработкой воспалительных цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A и ФНО-α. Связь между воспалением и тромбозом и способность этих двух процессов усугублять друг друга описаны при многих патологических состояниях. Физиологические про- и антикоагулянты, подобно тромбоцитам, обладают провоспалительными свойствами, не зависящими от их гемостатических функций. Взаимная обусловленность тромботических осложнений и системной воспалительной реакции является одним из основных звеньев патогенеза COVID-19. COVID-19-ассоциированная коагулопатия сопровождается выраженным повышением уровня D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена, тогда как отклонение других показателей (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) в начале болезни встречается относительно редко. При коагулопатии, связанной с COVID-19, необходимо проводить эмпирическую антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями, у всех госпитализированных пациентов, а также стандартную поддерживающую терапию сепсисиндуцированной коагулопатии или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Статья представляет собой обзор литературы по диагностике, лечению и профилактике коагулопатии и венозных тромбозов с осложнениями, ассоциированных с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, D-димер, фибриноген, COVID-19-ассоциированная коагулопатия, нарушения гемокоагуляции.

Для цитирования: Задумина Д. Н., Скворцов В. В. Изменение гематологических показателей при COVID-19 // Лечащий Врач. 2022; 11 (25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005

Change of hematological parameters in COVID-19

Darya N. Zadumina, ORCID: 0000-0001-5802-2462, darya29.08@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract. The new coronavirus infection, which has caused significant morbidity and mortality in most countries of the world, was first identified in December 2019 in Wuhan, China. In March 2020, the World Health Organization declared a pandemic of a new coronavirus infection, which became a challenge to humanity and the medical community. COVID-19 is a highly contagious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Specific prothrombotic changes in the hemostasis system in COVID-19 are associated with an increased incidence of venous thromboembolic complications. One of the most dangerous and prognostically unfavorable complications of COVID-19 is the development of coagulopathy of the type of decompensated hypercoagulation, up to disseminated intravascular coagulation. There is a close relationship between hemostatic disorders and the systemic inflammatory response to viral infection. Clinical and laboratory signs of thrombotic conditions and their severity are directly correlated with the production of inflammatory cytokines: IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A and TNF-α. The relationship between inflammation and thrombosis and the ability of these two processes to exacerbate each other have been described in many pathological conditions. Physiological pro- and anticoagulants, like platelets, have pro-inflammatory properties independent of their hemostatic functions. Mutual conditioning of thrombotic complications and systemic inflammatory response is one of the main links in the pathogenesis of COVID-19. COVID-19 associated coagulopathy is accompanied by a pronounced increase in the level of D-dimer and fibrin/fibrinogen breakdown products, while the deviation of other indicators (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet count) at the onset of the disease is relatively rare. For coagulopathy associated with COVID-19, empiric anticoagulant therapy aimed at preventing venous thrombosis and thromboembolism

should be carried out in all hospitalized patients, as well as standard maintenance therapy for sepsis-induced coagulopathy or disseminated intravascular coagulation syndrome. The article is a review of the literature on the diagnosis, treatment and prevention of coagulopathy and venous thromboembolic complications associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19, D-dimer, fibrinogen, COVID-19 associated coagulopathy, hemocoagulation disorders.

For citation: Zadumina D. N., Skvortsov V. V. Change of hematological parameters in COVID-19 // *Lechaschi Vrach*. 2022; 11 (25): 30-36. DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005

Коронавирусы — это покрытые оболочкой РНК-содержащие вирусы, которые вызывают респираторные заболевания разной степени тяжести. Три из семи коронавирусов являются причиной наиболее тяжелых респираторных инфекций, а именно *SARS-CoV*, идентифицированный в 2003 г. в качестве причины вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС); коронавирус *MERS-CoV*, выделенный в 2012 г. в качестве возбудителя ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, или *MERS*); и, наконец, *SARS-CoV-2*, новый коронавирус, возникший в конце 2019 г. в городе Ухань.

Наряду с дыхательной недостаточностью, связанной с распространенной вирусной пневмонией, которая развивается у большинства пациентов, неблагоприятные исходы клинически проявляются тромбозами, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и различными клиническими признаками тромбгеморрагического синдрома. Наихудший сценарий при заболевании новой коронавирусной инфекцией (НКИ) — развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наиболее опасными проявлениями которого являются гипоксия (низкое содержание кислорода в тканях организма) и цитокиновый шторм — появление в крови большого числа маркеров воспаления, таких как цитокины, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1β. Причинно-следственные связи нарушений гемостаза и аутовоспалительного синдрома опосредуются активацией комплемента и кинин-калликреиновой системы. Это приводит к развитию системного воспаления в организме, что может быть одним из факторов развития полиорганной недостаточности, ведущей к летальному исходу. Развитие ОРДС — одна из основных причин высокой смертности у зараженных COVID-19. В этой связи экспертами Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) и Минздрава РФ были опубликованы рекомендации по профилактике и терапии коагулопатии при COVID-19 низкомолекулярными гепаринами (НМГ) под контролем активизированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, определения фибриногена и D-димера [1].

Большинство пациентов с тяжелой формой НКИ страдают пневмонией и дыхательной недостаточностью, однако во многих случаях по мере развития болезнь приобретает генерализованный характер с прогрессирующим поражением многих органов и функциональных систем. Известно, что у пациентов с COVID-19 преобладают состояния, связанные с гиперкоагуляцией, что повышает риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Это состояние также получило название «COVID-19-ассоциированная коагулопатия». Ее принято дифференцировать от синдрома диссеминированного внутреннего свертывания (ДВС), который также встречается у пациентов с тяжелым течением НКИ. В подавляющем большинстве случаев наблюдаются локальные и диффузные макро- и микротромбозы, которые служат причиной полиорганной недостаточности и тромбоэмболических осложнений.

Нарушения свертываемости крови с развитием гиперкоагуляции и легочного тромбоза являются следствием эндотелиита терминальных сосудов легких и других органов вследствие поражения эндотелия вирусом *SARS-CoV-2*. Об этом свидетельствуют многочисленные обзоры прижизненных лабораторных исследований и данных аутопсии [2].

Патогенез гиперкоагуляции при COVID-19 изучен неполностью, он связан с системным воспалением, включая так называемый цитокиновый шторм. Ученые сходятся на том, что при тяжелом течении заболевания, как правило, присутствуют все три компонента триады Вирхова:

- Повреждение сосудов, что, по некоторым данным, может быть обусловлено инвазией вируса в клетки эндотелия (системный эндотелиит играет центральную роль в патогенезе ОРДС и органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой НКИ), цитокинами (в частности ИЛ-6), а также внутрисосудистыми катетерами.
- Стаз, связанный с длительной иммобилизацией пациентов с тяжелым течением заболевания, особенно при госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
- Гиперкоагуляция у пациентов с тяжелой формой НКИ, что объясняется концентрацией протромботических факторов: увеличение концентрации фактора VIII и фибриногена, повышение вязкости крови, нейтрофильные внеклеточные ловушки. Высокий уровень D-димера, по данным многих наблюдений, коррелирует с тяжестью заболевания. Повышенный уровень этого показателя свидетельствует об активности распада фибрина под действием плазминогена, что происходит практически одновременно с образованием тромбов. То есть по количеству D-димера можно судить об активности тромбообразования.

За сравнительно короткое время распространения пандемии установлены лабораторные признаки угрожающих и текущих нарушений гемостаза, разрабатываются меры специфической профилактики и коррекции тромботических осложнений [3, 4].

Цитокиновый шторм при COVID-19

Все больше данных свидетельствует о развитии цитокинового шторма при тяжелой форме COVID-19 как ответа на системную воспалительную реакцию. Воспаление — неотъемлемая часть эффективного иммунного ответа, без которого невозможны нейтрализация и элиминация инфекционного агента. Массивное образование воспалительных цитокинов способствует выраженному воспалению и приводит к высокой проницаемости кровеносных сосудов, полиорганной недостаточности и к возможной смерти при особенно высоких концентрациях цитокинов в крови [5]. Термин «цитокиновый шторм» применительно к инфекционным заболеваниям появился в начале 2000 г. при изучении цитомегаловирусной инфекции, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного с вирусом Эпштейна — Барр, стрептококка группы А, вируса гриппа, хантавируса, вируса натуральной оспы и тяжелого ОРДС при НКИ [6].

Цитокины представляют собой разнообразную группу небольших белков, которые секретируются клетками для межклеточной коммуникации. Сложную сеть цитокинового ответа рассматривают как серию перекрывающихся сетей, каждая из которых имеет свою собственную степень избыточности и альтернативный путь. Эта комбинация перекрытия и избыточности имеет важную роль для определения ключевых этапов реакции цитокинов на инфекцию и определения специфических цитокинов для терапевтического вмешательства. Проведено немало исследований на людях и экспериментальных моделях, которые убедительно доказывают патогенную роль воспалительных цитокинов/хемокинов, происходящих из воспалительных моноцитов-макрофагов и нейтрофилов. Для характеристики влияния коронавируса на выработку цитокинов в острой фазе заболевания, используя специальные панели, определили уровни цитокинов плазмы (ИЛ-1В, ИЛ-1РА, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8 (известный как CXCL8), ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17А, эотаксин (известный как CCL11), основной FGF2, G-CSF (CSF3), GM-CSF (CSF2), IFN- γ , IP10 (CXCL10), MCP-1 (CCL2), MIP-1A (CCL3), MIP-1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF- α и VEGFA).

Установлено, что пациенты, находившиеся в реанимации, имели более высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, G-CSF, IP10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α в плазме. Это позволяет предположить, что цитокиновый шторм связан с тяжестью заболевания [7]. Следовательно, терапевтические вмешательства, направленные на провоспалительные цитокины, могут ослабить избыточные воспалительные реакции. Также важно отметить, что высокие титры вируса на ранних и более поздних стадиях инфекции сильно коррелируют с тяжестью заболевания. Таким образом, стратегии, направленные на контроль вирусной нагрузки, а также ослабление воспалительного ответа, очень важны в тактике лечения и ведения пациентов. Поэтому необходимо больше исследований, направленных на выявление специфических сигнальных путей, которые опосредуют воспалительные реакции у пациентов, инфицированных коронавирусом [8].

Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии

Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких (MicroCLOTS), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия и эндотелиит. Развитие ДВС-синдрома было выявлено в двух исследованиях, но не подтвердилось двумя другими работами [9]. Вероятнее всего, ДВС-синдром лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности, которая быстрее возникает при отсутствии антикоагулянтной профилактики, а также может быть обусловлен возникновением септических осложнений.

Легочная внутрисосудистая коагулопатия (MicroCLOTS) представляет собой феномен тромбоза микроциркуляторного русла, который был ранее описан для ТОРС и неспецифического ОРДС. Последний известен как состояние, сопровождающееся локальной и системной тромботической коагулопатией. Недавние патоморфологические исследования выявили тромбоз ветвей легочной артерии мелкого и среднего калибра, а также микротромбы в альвеолярных капиллярах у большинства скончавшихся пациентов. Тромбы в крупных

ветвях легочной артерии наблюдались в 9-33% случаев [10]. В отличие от ОРДС, ассоциированного с гриппом, микроциркуляторные нарушения при НКИ характеризуются поражением эндотелия с разрушением клеточной мембраны, более частым обнаружением тромбоза альвеолярных капилляров и значительным усилением неоангиогенеза. Основное различие между ТОРС и COVID-19 заключается в наличии микрососудистых тромбов вне легких, которые были найдены в капиллярах почек, печени и кожи. Эта клиническая ситуация может быть интерпретирована как тромботическая микроангиопатия, системная эндотелиальная дисфункция, или эндотелиит.

Хорошо известно, что *SARS-CoV-2* проникает в клетки путем эндоцитоза после связывания с белком трансмембранного ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), экспрессирующегося на клетках легких, сердца, кровеносных сосудов, почек и желудочно-кишечного тракта. Секционные исследования идентифицировали вирусную РНК и частицы патогена в клетках почек, головного мозга, подкожной вены и эндотелии. В трех случаях были обнаружены признаки лимфоцитарного эндотелиита в почках, кишечнике, легких, сердце и печени с апоптотическими изменениями эндотелиоцитов. Повышенный уровень фактора Виллебранда у пациентов с тяжелой формой инфекции также свидетельствует в пользу тромботической микроангиопатии [11].

Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован либо эндотелиальным повреждением, либо активацией макрофагов, ведущей к цитокиновому шторму. Эта ситуация может быть интерпретирована как особый вид вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а наблюдаемое повышение ферритина подтверждает эту гипотезу. Частные механизмы протромботических изменений системы гемостаза могут включать:

- прямое повреждение эндотелия вирусом, гипоксией, ДНК и гистонами эпителиального, эндотелиального и нейтрофильного происхождения (внеклеточные нейтрофильные сети — NETs), воспалительными цитокинами;
- нарушение регуляции активности макрофагов и лимфоцитов;
- снижение количества АПФ2, сопровождающееся увеличением концентрации ангиотензина;
- активацию комплемента;
- раздражение мегакариоцитов легких;
- продукцию антифосфолипидных антител;
- развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

На сегодняшний день нет доказательств прямой активации системы гемостаза обсуждаемым вирусом. Однако локализация компонентов комплемента C4d, C5b-9 и гликопротеинов оболочки *SARS-CoV-2* позволяет предположить прямую вирусную активацию комплемента. Известно, что воспалительная реакция увеличивает генерацию тромбина, который, в свою очередь, обладает провоспалительными свойствами. Подобное взаимодействие носит название «тромбовоспаление», или иммунный тромбоз. В когорте из 16 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС была продемонстрирована достоверная корреляция между уровнем ИЛ-6 и концентрацией фибриногена. В то же время параллельное измерение уровня ИЛ-6 и D-димера в динамике продемонстрировало упреждающую активацию системы гемостаза по сравнению с воспалительным ответом [12]. Таким образом, вопрос первичности тромбоза и воспаления при COVID-19 остается открытым.

Популяция мегакариоцитов легких может быть ответственна за выработку активированных тромбоцитов, играющих важную роль в развитии тромбовоспаления. Было показано, что некоторые вирусы (грипп *H1N1*, лихорадка денге, ВИЧ-1, *SARS-CoV*) могут воздействовать на мегакариоциты через специфические рецепторы или путем прямого инфицирования, поэтому аналогичный механизм был предложен для *SARS-CoV-2*. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 88% пациентов с ОРДС, находящихся в ОРИТ, и у 91% инфицированных *SARS-CoV-2* с признаками удлинения АЧТВ. Кроме того, антифосфолипидные антитела были обнаружены у трех пациентов с множественными инфарктами головного мозга. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения была диагностирована у 31% реанимационных пациентов, среди которых были никогда не имевшие контакта с гепарином. По-видимому, все описанные механизмы играют ту или иную роль в развитии COVID-19-ассоциированной коагулопатии [13].

COVID-19 и нарушения гемокоагуляции

Определяющим для диагностики нарушений гемокоагуляции при COVID-19 является определение уровня Д-димера. Д-димер является продуктом фибринолитического разрушения фибрина, прошитого фактором XIIIa. Увеличение концентрации Д-димера в крови находит применение в клинической лабораторной диагностике как микро-, так и макротромбозов.

В своей работе Hardy с соавт. напоминают, что фибриноген состоит из двух боковых областей «D» и одной центральной области «E», соединенных спиральными катушками: формула DED. Фибринопептиды A и B, расположенные на N-концах цепей A — альфа и B — бета ($\times 2$) в области E, отщепляются от фибриногена тромбином, что приводит к образованию мономера фибрина. Активированный фактор XIII ковалентно сшивает соседние области D (принадлежащие двум мономерам фибрина), что стягивает нить фибрина, увеличивает жесткость сгустка и делает его более устойчивым к разложению плазмином. Д-димер отражает распад фибрина, зависящий от активности фибринолитической системы, на которую также влияют факторы, продуцируемые клетками воспаления (нейтрофилами, макрофагами). Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) отражают процесс тромбообразования на ранних стадиях превращения фибриногена в фибрин в сосудах. Таким образом, РФМК лучше отражает тромбообразование в сосудах, а Д-димер — тяжесть общего состояния (поражение легких, почек) и прогноз. Для решения вопроса об интенсивности именно коагуляции и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии определение РФМК может иметь преимущества [14].

Выявлена зависимость между повышением уровня Д-димера и степенью тяжести состояния пациентов, необходимостью проведения более интенсивной терапии, прогнозом заболевания. Tang с соавт. показали, что значительно повышенный уровень Д-димера является одним из предикторов смерти: у умерших средний показатель составлял в среднем 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших — 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл. Уровень Д-димера > 2500 нг/мл являлся независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического у 4103 пациентов с подтвержденной НКИ наряду с насыщением крови кислородом $< 88\%$, уровнем ферритина > 2500 нг/мл и С-реактивного белка > 200 мг/л. Пациентов, у которых уровень Д-димера повышен в 3–4 раза, следует госпи-

тализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести состояния, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина.

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

Другим значимым диагностическим тестом является количество тромбоцитов (PLT). В начале заболевания для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения. По данным метаанализа 9 исследований, включавших 1779 пациентов с НКИ, при сравнении подгрупп выживших и умерших взвешенная разность средних значений PLT составила $48 \times 10^9/\text{л}$. Прогностически неблагоприятным был уровень $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{л}$; у наиболее тяжелых пациентов уровень PLT варьировался от 35 до $29 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения является своего рода предиктором высокой смертности при сепсисе: она ассоциировалась с 5-кратным увеличением риска летального исхода. Количество PLT рекомендовано использовать в качестве показателя тяжести заболевания при госпитализации.

По данным исследования Guan и соавт., предоставивших данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, уровень Д-димера в крови пациентов с НКИ значительно превышает норму в сочетании с высоким уровнем С-реактивного белка. Отклонения лабораторных показателей (лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения) были более выраженными в тяжелых случаях по сравнению с легким течением НКИ [9].

Tian и соавт. были описаны 3 случая COVID-19 с тяжелым течением пневмонии, а также с коагулопатией. У всех исследуемых пациентов в анамнезе наблюдалась гипертоническая болезнь, у двоих — ишемическая болезнь сердца (ИБС), у одного — острое нарушение мозгового кровообращения. При проведении осмотра были выявлены признаки ишемии в нижних конечностях с обеих сторон. По данным лабораторных исследований обнаружено повышение протромбинового времени (ПТВ), АЧТВ, уровня фибриногена и Д-димера, лейкоцитоз и тромбоцитопения. В крови присутствовали антифосфолипидные антитела, что говорит о развитии антифосфолипидного синдрома. Но выработка данных антител может временно происходить у больных с различными инфекциями, они способны стать причиной тромботических осложнений [15].

В ходе исследования 191 пациента с COVID-19 было выяснено, что у больных с летальным исходом значения Д-димера превышают норму почти в 9 раз [15]. Проводился ретроспективный анализ клинических данных 248 пациентов с COVID-19, кроме того, были проанализированы лабораторные параметры и результаты КТ грудной клетки. У 75% обследуемых обнаружено повышение уровня Д-димера ($\geq 0,5$ мг/л). У пациентов с умеренной тяжестью заболевания среднее значение Д-димера было в 7 раз выше нормы. При увеличении тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов значительно возрастал уровень Д-димера. А наиболее высокие его уровни определялись у имевших сопутствующие хронические заболевания, такие как ХСН, заболевания дыхательной системы, злокачественные новообразования и т. д. [16].

В китайской клинической больнице обследованы 94 пациента с диагнозом COVID-19 и 40 человек контрольной группы, изучена коагулограмма обследуемых, а именно АЧТВ, АТ, ПДФ, ПТВ, МНО, ТВ, Д-димер. Во время исследования пациенты с COVID-19 были разделены на 3 группы по степени

тяжести COVID-19: с обычным, тяжелым или критическим течением болезни. Существенные различия в значениях АЧТВ, ПТВ и международного нормализованного отношения (МНО) в трех подгруппах и контрольной группе не обнаружались. Значение антитромбина в каждой из трех групп пациентов было ниже, чем в контрольной группе. В подгруппах с COVID-19 разница отсутствовала. Что касается D-димера, то у пациентов с тяжелым течением болезни его содержание в крови было значительно выше, чем в контрольной группе [17].

Таким образом, при COVID-19 наблюдаются выраженные изменения лабораторных показателей гемостаза, повышенный уровень D-димера (≥ 1 мкг/мл) считается неблагоприятным прогностическим фактором.

COVID-19 и тромбоцитопения

Lipri и соавт. провели метаанализ, выявивший снижение уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (среднее значение — 31×10^9 /л при 95% доверительного интервала от 29×10^9 до 35×10^9 /л), причем тромбоцитопения связана с пятикратным увеличением риска развития тяжелой формы НКИ. Тромбоцитопения часто встречается у пациентов с критическим течением болезни и, как правило, сочетается с полиорганной патологией и коагулопатией, развивающейся по типу ДВС-синдрома. Тромбоцитопения, которая считается фактором риска летального исхода, выявлена у 55% пациентов с тяжелым ОРДС [18].

Тромбоцитопения при COVID-19, помимо расщепления тромбоцитов на тромбообразование, связана со способностью коронавируса поражать непосредственно элементы костного мозга, что приводит к аномальному гемопоэзу или запускает аутоиммунный ответ на гемопоэтические и стромальные клетки костного мозга. Уровень тромбоцитов при COVID-19 является простым и легкодоступным биомаркером, связанным с клинической картиной заболевания и риском летального исхода. Важно отметить, что низкое содержание тромбоцитов коррелирует с высокими показателями тяжести заболевания и полиорганной дисфункции, такими как новая упрощенная оценка острой физиологии (SAPS II) II, а также как оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (APACHE II) II [4].

Другие гематологические изменения при COVID-19

Наиболее частые гематологические находки включают лимфоцитопению, нейтрофилию, эозинопению, легкую тромбоцитопению и, реже, тромбоцитоз. Количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным. Согласно проведенному метаанализу, лейкоцитоз, лимфопения и тромбоцитопения связаны с более тяжелым течением заболевания и даже летальным исходом в случае заражения COVID-19. По мнению Tegros и соавт., в первые дни болезни, когда у пациентов проявляются неспецифические симптомы, количество лейкоцитов и абсолютное содержание лимфоцитов остаются нормальными или немного снижаются. Позже, примерно на 7–14 день инфекции, она начинает поражать такие органы с большей экспрессией рецептора SARS-CoV-2, АПФ2, как легкие, сердце и желудочно-кишечный тракт. На этой стадии заболевания наблюдаются более выраженные гематологические изменения, в частности значительное снижение количества лимфоцитов. Это более характерно для летального исхода. У выживших пациентов самый низкий уровень лимфоцитов выявлен примерно на 7-й день появления симптомов с последующим выздоровлением.

Таким образом, можно допустить, что динамика абсолютного количества лимфоцитов, т. е. их серийный подсчет, может быть предиктором клинического исхода заболевания. Анализ опубликованных данных показал, что из всех гематологических изменений лимфоцитопению можно воспринимать как один из самых частых признаков летального исхода. По показателям анализа крови можно рассчитать соотношения между его параметрами, интерпретация которых имеет большое клиническое значение. Таким образом, уже сообщалось, что пониженное соотношение количества лимфоцитов/лейкоцитов указывает на тяжелое заболевание и/или летальный исход. Точно так же повышенное соотношение нейтрофилов/лимфоцитов и нейтрофилов/тромбоцитов может указывать на повреждение миокарда и повышенный риск смерти, поэтому важно следить за гематологическими параметрами, чтобы попытаться оценить прогрессирование и прогноз COVID-19 [3].

Профилактика и лечение коагулопатии при COVID-19

Высокая частота тромботических осложнений обусловила интерес к тромбопрофилактике и антикоагулянтной терапии при COVID-19. В качестве патогенетического обоснования лечения используются данные о системной гиперкоагуляции вплоть до массивной тромбинемии и диффузного микротромбоза, сопровождающегося полиорганной недостаточностью. Таким образом, ингибирование образования и/или активности тромбина в крови потенциально может уменьшить риск и распространенность тромбозов и снизить летальность при COVID-19.

Самым распространенным методом профилактики и лечения тромбозов у пациентов с COVID-19 является применение НМГ. НМГ следует назначать всем пациентам (включая некротических), которым требуется госпитализация по поводу COVID-19, при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение и уровень тромбоцитов менее 25×10^9 /л). При COVID-19 гепарины используются для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и для предотвращения образования воспалительных тромбов. Рекомендуется назначение НМГ в профилактической дозе всем пациентам с COVID-19, нуждающимся в госпитализации, при отсутствии противопоказаний (активное или недавнее кровотечение, низкое количество тромбоцитов).

В многоцентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 150 пациентов с COVID-19 и ОРДС, которые получали антикоагулянты в профилактической (80%) или лечебной (20%) дозе, ТЭЛА была выявлена в 16,7% случаев. Авторы отметили шестикратное увеличение частоты ТЭЛА в сравнении с пациентами с ОРДС, не связанным с COVID-19 [19].

Эффективность профилактической гепаринотерапии показана в исследовании при участии 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19, из которых 99 получали гепарин (в основном НМГ) в профилактических дозах. Хотя различий в 28-дневной смертности среди получавших и не получавших гепарин не было, однако у пациентов с более выраженными нарушениями гемостаза (при значениях индекса сепсис-индуцированной коагулопатии ≥ 4) антикоагулянтная терапия НМГ существенно уменьшала летальность (40% против 64%, $p = 0,029$). Гепаринотерапия снижала летальность у пациентов с повышенным в 6 раз и более уровнем D-димера (33% против 52%, $p = 0,017$). Кроме того, назначение НМГ уменьшало риск ТЭЛА у критически больных пациентов [20].

В исследовании F. A. Klok и соавт., включавшем 184 тяжелых пациента с COVID-19, находящихся в трех ОИТ и получавших гепарина в профилактической дозе, у 25 больных были выявлены венозные тромбозы. Следует отметить, что в двух из трех ОИТ первоначально использованные дозы НМГ были ниже стандартных и повышались со временем. Возраст пациента и коагулопатия были независимыми предикторами тромботических событий. Результаты этого исследования позволяют предположить, что у тяжелых пациентов с COVID-19 ВТЭ может развиваться на фоне введения НМГ в профилактической дозе [21].

При определении дозы НМГ следует учитывать возможное влияние других лекарств, которые могут принимать пациенты. Приблизительно 50% пациентов, которые умерли от COVID-19 в Италии, имели несколько сопутствующих заболеваний, таких как мерцательная аритмия или ИБС, требующих антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Лечение таких пациентов представляет особенно сложную задачу из-за потенциального взаимодействия гепарина и других препаратов, например новых оральных антикоагулянтов, которые хорошо зарекомендовали себя в профилактике и лечении ВТЭ, и эти препараты также могут быть перспективными для снижения тромбообразования у пациентов с COVID-19.

Существует несколько экспериментальных методов лечения, в том числе восполнение содержания антитромбина и использование рекомбинантного тромбомодулина, основанных на гипотезе избыточного образования тромбина, а также иммуносупрессивная терапия, включая ингаляционные препараты, которые могут контролировать иммунотромбоз (двунаправленная связь между воспалением и тромбозом).

Тромболитическая терапия у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 вне рамок клинического исследования не рекомендуется ввиду отсутствия доказательной базы эффективности тромболитиков и высокого риска неблагоприятных событий, за исключением других клинических показаний для тромболитика (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый ишемический инсульт или массивная ТЭЛА с высокой степенью риска) [22].

Постгоспитальная антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромбозов рекомендуется использовать наиболее изученные пероральные антикоагулянты ривароксабан и бетриксабан, которые являются прямыми ингибиторами активированного фактора свертывания Ха, и НМГ эноксапарин. Коррекцию дозы эноксапарина следует проводить на основании массы тела пациента, функции почек и печени, а также с учетом лекарственного взаимодействия. Бетриксабан применяется у госпитализированных пациентов с факторами риска во время их нахождения в стационаре и в течение 35–42 дней после выписки. В отличие от других ингибиторов фактора свертывания Ха бетриксабан практически не метаболизируется цитохромом CYP3A4 и не обладает существенной почечной экскрецией. Этот препарат в РФ еще не зарегистрирован. Предлагается ограничить общую продолжительность постгоспитальной терапии на основании данных, полученных в клинических исследованиях (эноксапарин — 6–14 дней, ривароксабан — 31–39 дней, бетриксабан — 35–42 дня).

При появлении у пациента клинических и/или инструментальных признаков тромбоза вен и ТЭЛА необходимо назначить НМГ в лечебной дозе (например, эноксапарин

натрия подкожно в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). Даже при отсутствии тяжелой симптоматики госпитализация показана пациентам с повышением уровня D-димера в 3–4 раза и более, при увеличении ПТВ и содержания тромбоцитов [3].

Отдаленные гематологические последствия COVID-19

Тромбоцитопения, коагулопатия (повышенный D-димер и фибриноген), а вместе с ними лейкоцитоз и лимфопения демонстрируют отрицательную прогностическую характеристику у пациентов с COVID-19. Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногемия как проявление системного воспаления с переходом у 14% пациентов в гипофибриногемию за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления. Обследование 50 пациентов в среднем спустя 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов НКИ выявило статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (максимальное количество тромбина) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, плазменный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, уровни растворимого тромбомодулина в плазме крови были значительно повышены у реконвалесцентов [9]. Здесь же впервые установлено, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 недель после острой НКИ.

Тесты на гемостаз, проведенные у 19 пациентов с COVID-19 при поступлении и в течение 4 мес наблюдения, по сравнению со здоровыми контрольными группами показали стойкое повышение значений по истечении 4 мес. Таким образом, у пациентов с COVID-19 наблюдаются протромботические изменения, о чем свидетельствуют повышенная способность генерировать тромбин и снижение фибринолитического потенциала плазмы через 4 мес после выписки из больницы. В исследовании 68 пациентов с COVID-19 маркеры активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов, включая фактор фон Виллебранда, были значительно повышены у пациентов в ОРИТ по сравнению с пациентами в отделении. Также фактор фон Виллебранда был выше у 16 из 20 пациентов отделения. С фактором фон Виллебранда и растворимым тромбомодулином также коррелировал показатель смертности среди госпитализированных с COVID-19 [23].

Заключение

У пациентов с COVID-19 часто развиваются нарушения гемостаза по типу гиперкоагуляции различной степени выраженности. Характерными лабораторными признаками этих нарушений являются тромбоцитопения, а также повышенные значения концентрации D-димера, фибриногена, удлинение ПТВ и АЧТВ, особенно характерные для пациентов с тяжелой формой НКИ. Динамическое определение данных параметров гемостаза может отражать трансформацию клинического течения болезни в более тяжелый вариант. Наиболее выраженные изменения гемостаза при COVID-19 имеют неблагоприятное прогностическое значение. С учетом повышенного риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 оправдано профилактическое и лечебное применение антикоагулянтов и прежде всего НМГ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Бовт Е. А., Бразжник В. А., Буланов А. Ю., Васильева Е. Ю., Вуймо Т. А., Затеищиков Д. А., Румянцев А. Г. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19 // Педиатрия. 2020; 6 (96). [Bovt E. A., Brazhnik V. A., Bulanov A. Yu., Vasilyeva E. Yu., Vuimo T. A., Zateishchikov D. A., Rumyantsev A. G. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in COVID-19 patients // *Pediatrriya*. 2020; 6 (96).]
2. Wichmann D., Sperhake J. P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 // *Ann Intern Med*. 2020; 173 (4): 268-277. DOI: 10.7326/M20-2003.
3. 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.
4. Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R. S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8 (7): 681-686. DOI: 10.1016/s2213-2600 (20)30243-5.
5. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K. L., Li J., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1116-1120. DOI: 10.1515/ccim-2020-0188.
6. Bowles L., Platon S., Yartey N., Dave M., Lee K., Hart D. P., et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (3): 288-290. DOI: 10.1056/NEJMc2013656.
7. Lodigiani C., Lapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
8. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
9. Fogarty H., Townsend L., et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (10): 2546-2553. DOI: 10.1111/jth.15490.
10. Lax S. F., Skok K., Zechner P., Kessler H. H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series // *Ann Intern Med*. 2020; 173 (5): 350-361. DOI: 10.7326/M20-2566.
11. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarakul 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.
12. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis // *Cell Research*. 2020; 30 (5): 367-369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
13. Liu X., Zhang X., Xiao Y., Gao T., Wang G., Wang Z., et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment // *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076851.
14. Омарова Д. А., Маммаев С. Н., Каримова А. М. К вопросу диагностики ДВС-синдрома при COVID-19 // Омарова Д. А., Маммаев С. Н., Каримова А. М. On the diagnosis of DIC in COVID-19 // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2021; 2 (39): 48-53. EDN NKCLYD.. 2021; 2 (39): 48-53. EDN NKCLYD. [Omarova D. A., Mammaev S. N., Karimova A. M. On the diagnosis of DIC syndrome in COVID-19 // *Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi medicinskoj akademii*. 2021; 2 (39): 48-53. EDN NKCLYD.]
15. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies // *Mod Pathol*. 2020; 33 (6): 1007-1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
16. Becker R. C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy // *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 54-67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
17. Di Micco P., Russo V., Carannante N., Imparato M., Rodolfi S., Cardillo G., et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort // *J Clin Med*. 2020; 9 (5): 1371. DOI: 10.3390/jcm9051371.
18. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P., et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy // *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.19.20054262.
19. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Gaudet F. F., Faf-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P. M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Medicine*. 2020; 46 (6): 1089-1098.
20. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (5): 1020-1022.
21. F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M., Arbous M. S., Gommers D. A. M. P. J., Kant K. M., Kaptein F. H. J., van Paassen J., Stals M. A. M., Huisman M. V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thrombosis Research*. 2020; 191: 145-147.
22. Barnes G. D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N. P., Cuker A., Dager W. E., Deitelzweig S. B., Ellsworth S., Garcia D., Kaatz S., Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 50 (1): 72-81.
23. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026 (20)30216-7.

Сведения об авторах:

Задумина Дарья Николаевна, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; darya29.08@mail.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

Information about the authors:

Dariya N. Zadumina, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; darya29.08@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Поступила/Received 19.08.2022

Принята в печать/Accepted 07.10.2022