



Саратовский государственный  
медицинский университет  
имени В. И. Разумовского



# COVID19–ассоциированная коагулопатия: спорные и нерешенные вопросы



**Юпатов В.Д., Пономарева Е.Ю.**

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной терапии  
лечебного факультета*



Республиканская научно-практическая  
конференция

«Инфекционные аспекты в клинике внутренних болезней»

*Донецк 02.04.2021*



**Цель:** формирование представления о COVID-ассоциированной коагулопатии, ее клиническом значении и подходах к лечению.

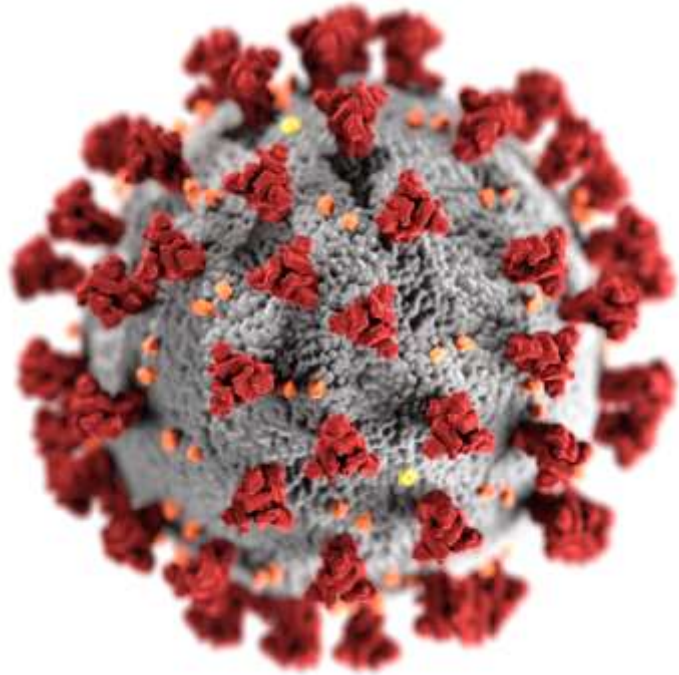


**Задачи:** оценить частоту регистрации тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19, выделить ключевые аспекты патогенеза COVID-ассоциированной коагулопатии, рассмотреть основные вопросы терапии данного состояния.



**Методы:** анализ литературных источников (PubMed, Google Scholar, UpToDate, eLibrary, временные рекомендации Минздрава России).

## Актуальность



По данным Университета Джона Хопкинса на 17.01.2021 во всем мире зарегистрировано более **94 000 000** случаев заражения новой коронавирусной инфекцией.<sup>1</sup>

В исследовании, включающем данные о 1099 пациентах с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 из более чем 550 госпиталей Китая, показано, что плазменная концентрация D-димера превышала 0,5 мг/л у 260 (**46,4 %**) из 560 человек. Причем повышение концентрации D-димера наблюдалось только у 43 % пациентов с нетяжелым течением заболевания и у **60 %** – с тяжелым течением.<sup>2</sup>

N.Tang et al. показали, что повышенная концентрация D-димера в плазме больных COVID-19 **является предиктором летального исхода**: у умерших средняя концентрация D-димера составила 2,12 мкг / мл.<sup>3</sup>

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

3. 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 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.

**ТАБЛИЦА 1. Частота регистрации тромботических осложнений у пациентов с COVID-19**

**TABLE 1. Frequency of recording thrombotic complications in patients with COVID-19**

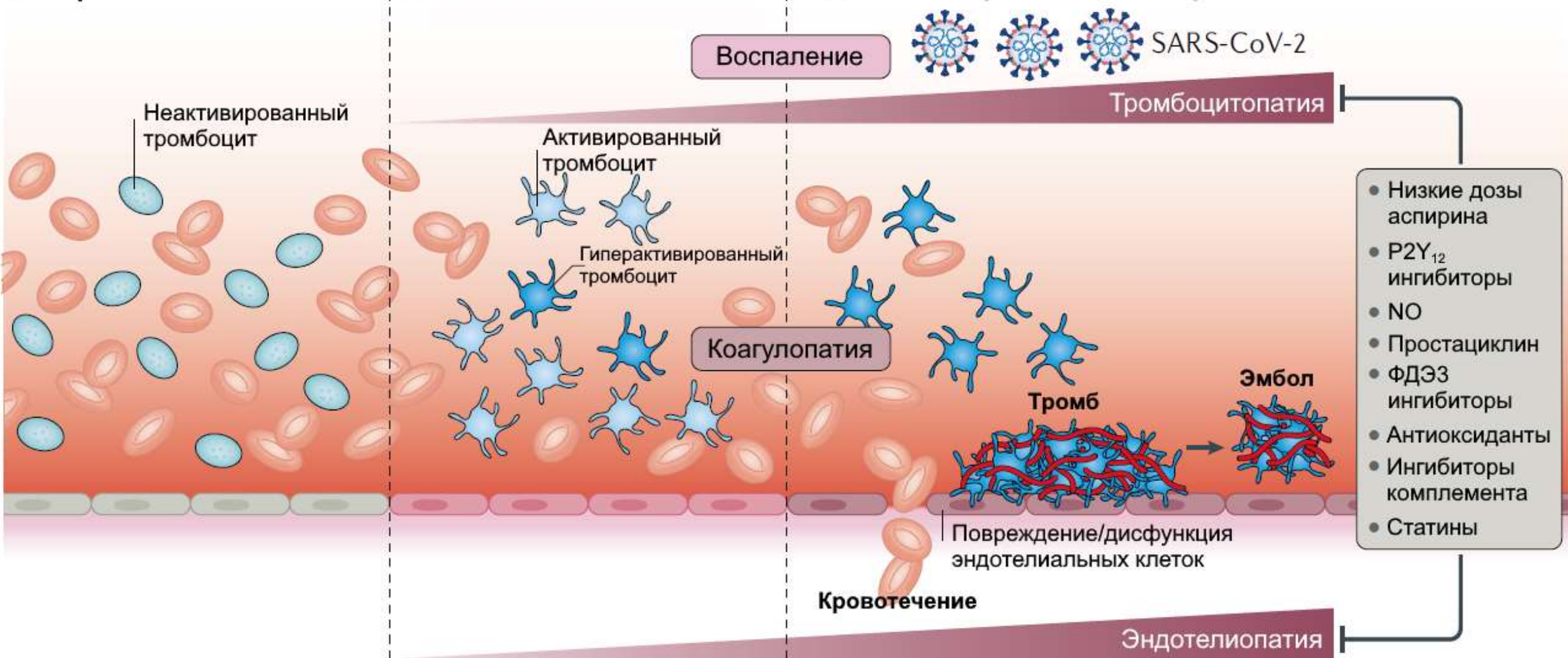
Автор	n	Профилактика	Диагностика	Все стационарные больные				Больные в ОРИТ			
				ТГВ	ТЭЛА	Другое	ДВС	ТГВ	ТЭЛА	Другое	ДВС
Xu Z. et al. [51]	138	НМГ или ИПК	УЗАС по клинике	4/138 (2,9%)	Н/д	Н/д	Н/д	3/15 (20%)	Н/д	Н/д	Н/д
Cui S. et al. [7]	81	нет	УЗАС скрининг	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	20/81 (25%)	Н/д	Н/д	Н/д
Zhang L. et al. [56]	143	НМГ (проф.) в 37% случаев	УЗАС скрининг	66/143 (46.1%)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Lodigiani C. et al. [29]	362	НМГ (проф./пром.)	УЗАС и КТ-АГ по клинике и Д-димеру	16/362 (4,4%)	10/362 (2,8%)	13/362 (3,6%)	8/362 (2,1%)	2/48 (4,2%)	2/48 (4,2%)	4/48 (8,4%)	1/48 (2,1%)
Klok F.A. et al. [52]	184	НМГ (проф./пром.)	УЗАС и КТ-АГ	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	3/184 (1,6%)	25/184 (13,6%)	3/184 (1,6%)	Н/д
Middeldorp S. et al. [53]	198	НМГ (проф./леч.)	УЗАС по клинике и выборочно, КТ-АГ по клинике	22/198 (11%)	11/198 (5,6%)	Н/д	Н/д	20/74 (27%)	9/74 (12%)	Н/д	Н/д
Leonard-Lorant I. et al. [54]	106	НМГ	КТ-АГ по клинике	Н/д	32/106 (30%)	Н/д	Н/д	Н/д	24/48 (50%)	Н/д	Н/д
Poissy J. et al. [55]	107	НМГ или НФГ (проф.)	КТ-АГ по клинике	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	5/107 (4,7%)	22/107 (21%)	Н/д	Н/д
Helms J. et al. [23]	150	НМГ (проф./леч.)	КТ-АГ по клинике и Д-димеру	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	3/150 (2,0%)	25/150 (16,7%)	4/150 (2,6%)	0/150 (0%)
Tang N. et al. [14]	183	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	16/183 (8,7%)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Fogarty H. et al. [21]	83	НМГ (проф.)	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	0/83 (0%)	Н/д	Н/д	Н/д	0/33 (0%)
Всего	1735	Получили профилактику 1381 (80%)		108/841 (12,8%)	53/666 (8,0%)	13/362 (3,6%)	24/628 (3,8%)	56/659 (8,5%)	107/611 (17,5%)	11/382 (2,9%)	1/231 (0,4%)

# Патогенез (1)

**а** Нормальное состояние

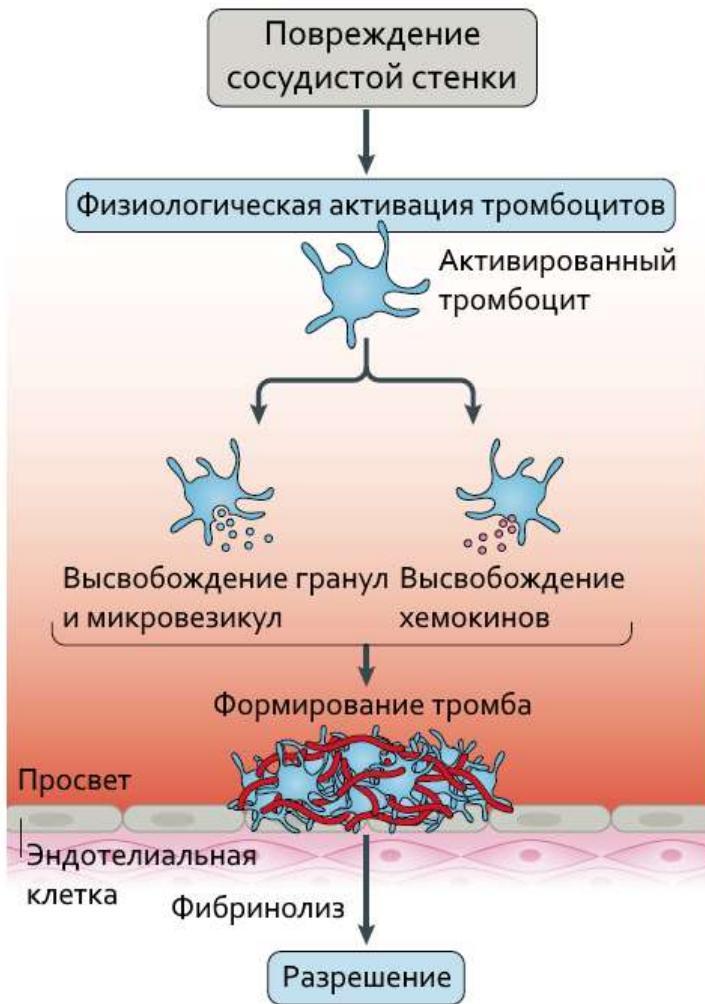
**б** Диабет, ожирение, возраст

**с** Диабет, ожирение и/или возраст + COVID-19

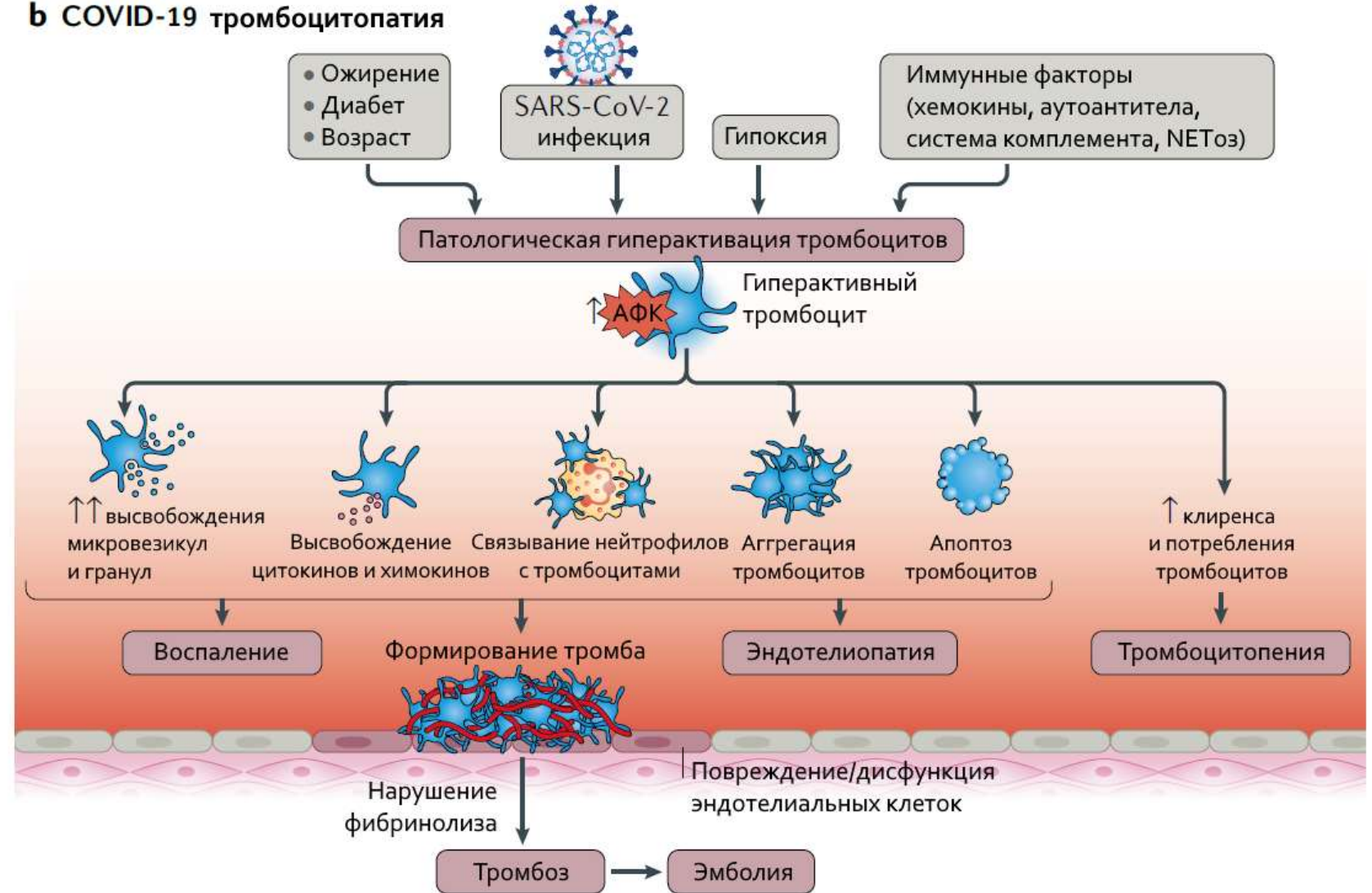


## Патогенез (2)

### а Нормальный ответ тромбоцитов

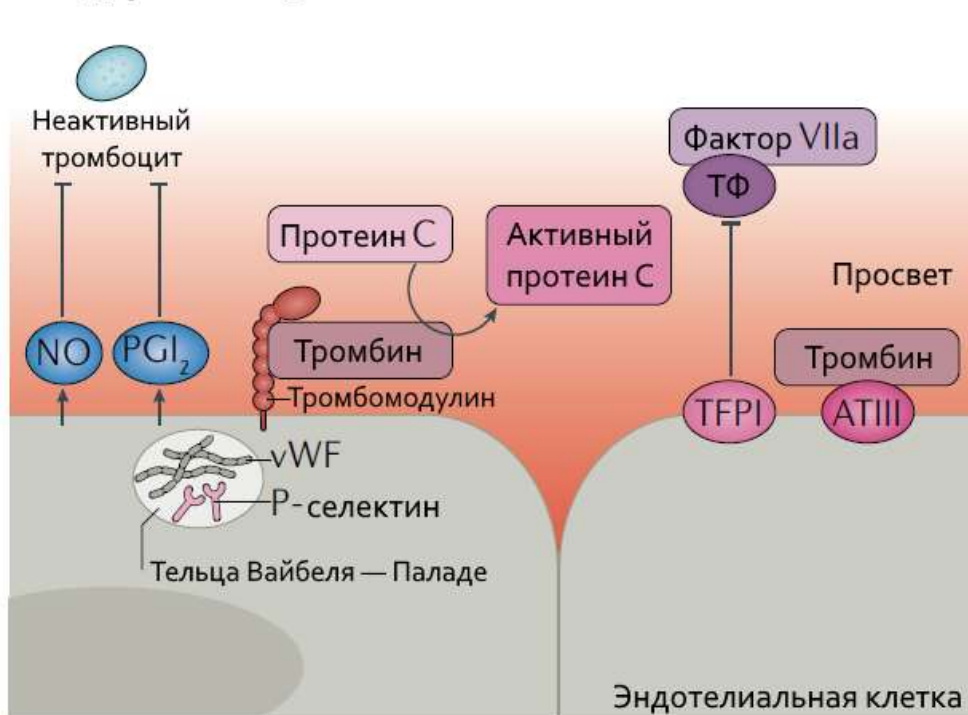


### б COVID-19 тромбоцитопатия

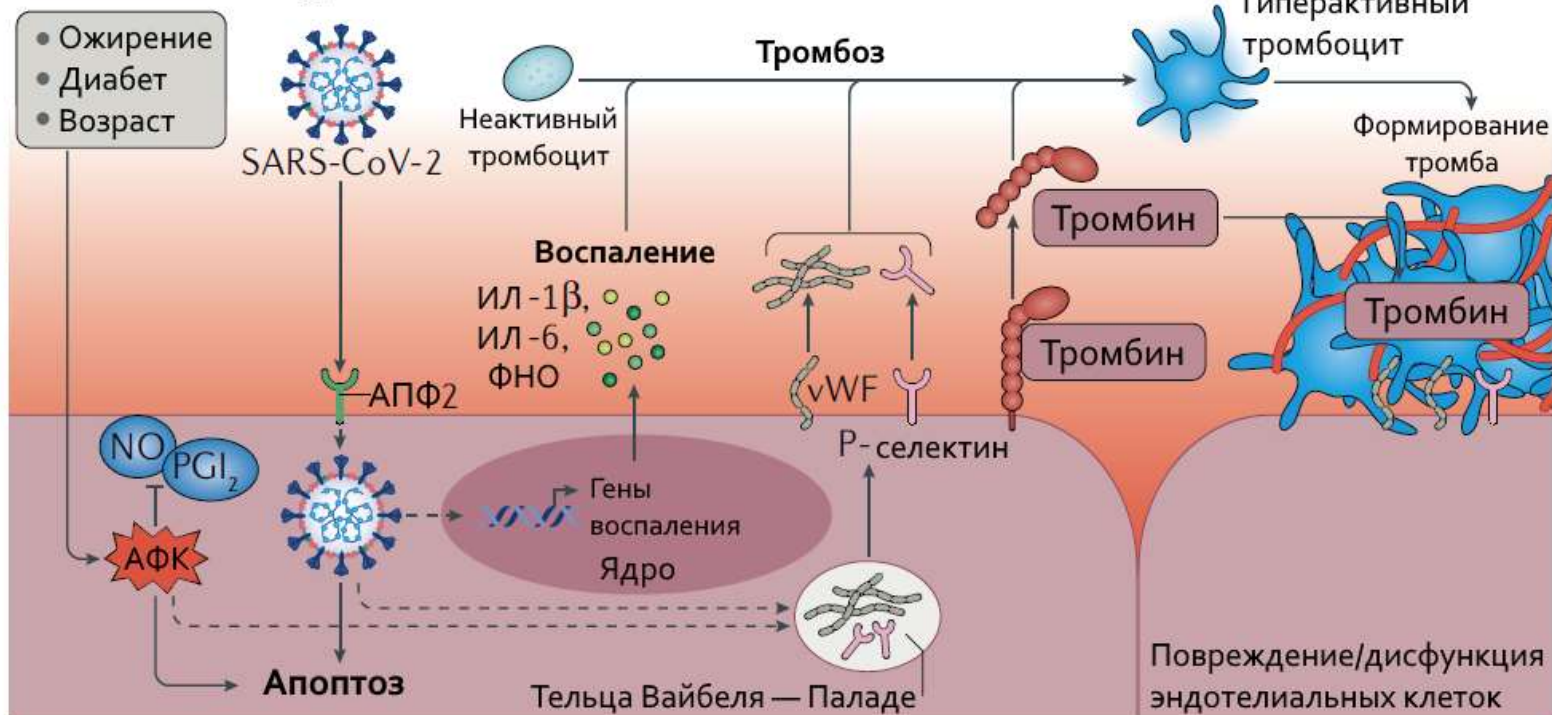


# Патогенез (3)

## а Здоровый эндотелий



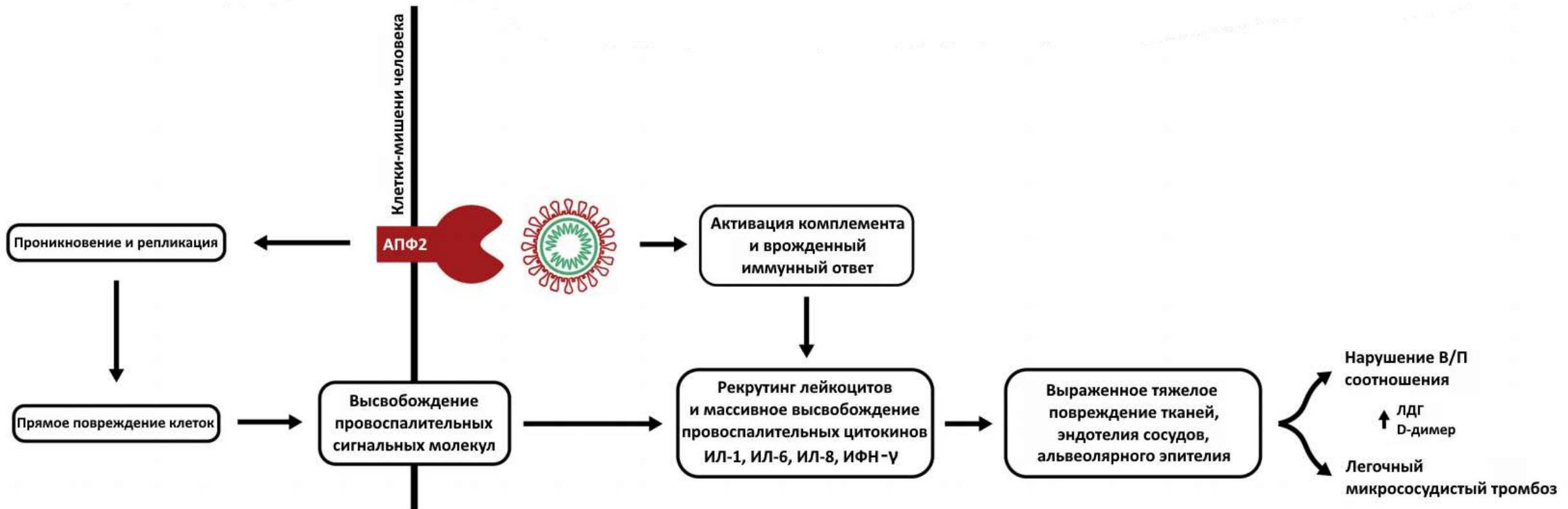
## б COVID-19 эндотелиопатия



## Патогенез (4)

### MicroCLOTS

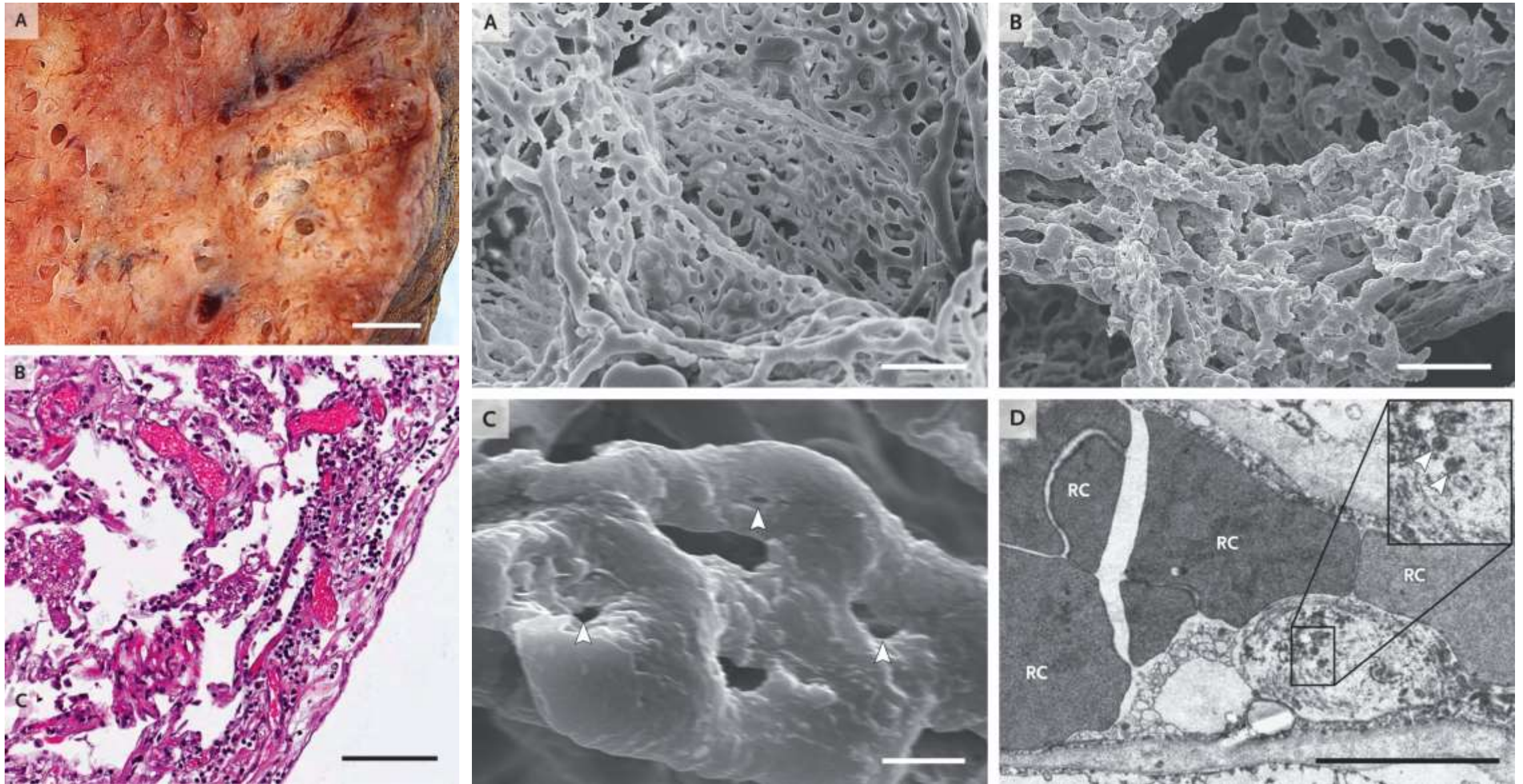
(микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром поражения легочных сосудов при COVID-19)  
как рабочая гипотеза атипичного ОРДС



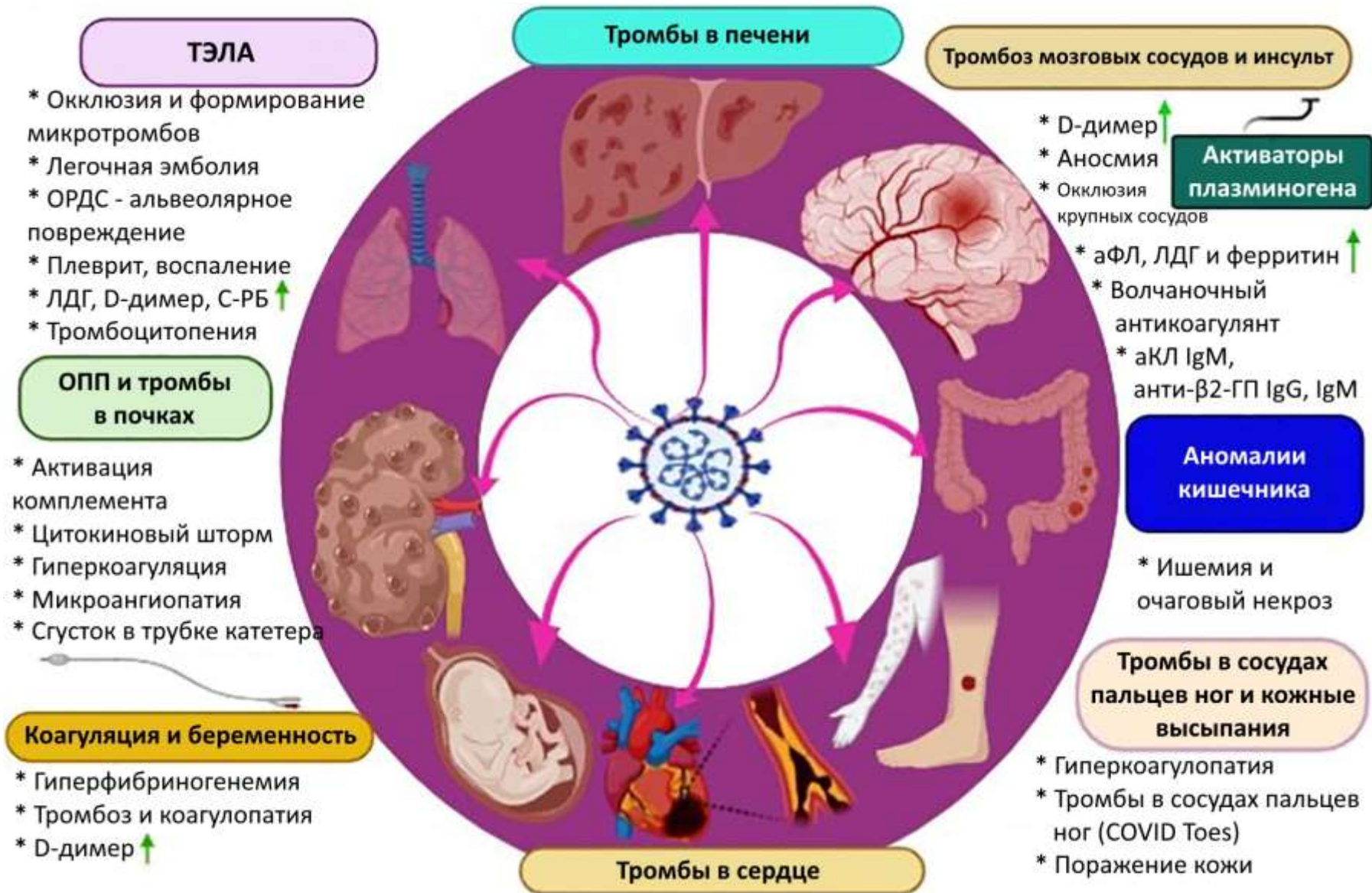
АПФ2 - ангиотензин-превращающий фермент 2; ИЛ - интерлейкин; ИФН - интерферон; В/П - вентиляция/перфузия.



# Легочный сосудистый эндотелиит, тромбоз и ангиогенез при COVID-19



# Тромботические поражения органов, вызванные COVID-19



# Что мы знаем о COVID-19 коагулопатии<sup>1</sup>

## Ключевые положения

1. Первыми проявлениями коагулопатии являются **повышение фибриногена и D-димера**. ПВ, АЧТВ и кол-во тромбоцитов изменяется незначительно (на ранних стадиях инфекции).
2. Повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с повышением уровня фибриногена.
3. Коагулопатия, по-видимому, зависит от тяжести заболевания и является результатом **тромбовоспаления**, а не собственной вирусной активности.
4. Повышенный уровень D-димера при поступлении **ассоциируется с повышенной смертностью**.
5. Повышение D-димера предшествует полиорганной недостаточности и явному ДВС-синдрому, причем
  - а) повышение было отмечено через 4 дня после поступления (умершие),
  - б) более длительная продолжительность пребывания в стационаре связана с повышением D-димера и развитием сепсиса.
6. Несмотря на проявления коагулопатии, кровотечения встречаются редко.

D-димер N = 0,0-0,5 мг/л<sup>2</sup>

Фибриноген N = 1,8-4,0 г/л<sup>2</sup>

**Четкие критерии COVID-ассоциированной коагулопатии на сегодняшний день отсутствуют.**

1. Адаптировано из: Connors J. M., Levy J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2020. – Т. 135. – №. 23. – С. 2033-2040.

2. Долгов В. В., Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – Т. 1. – С. 928.

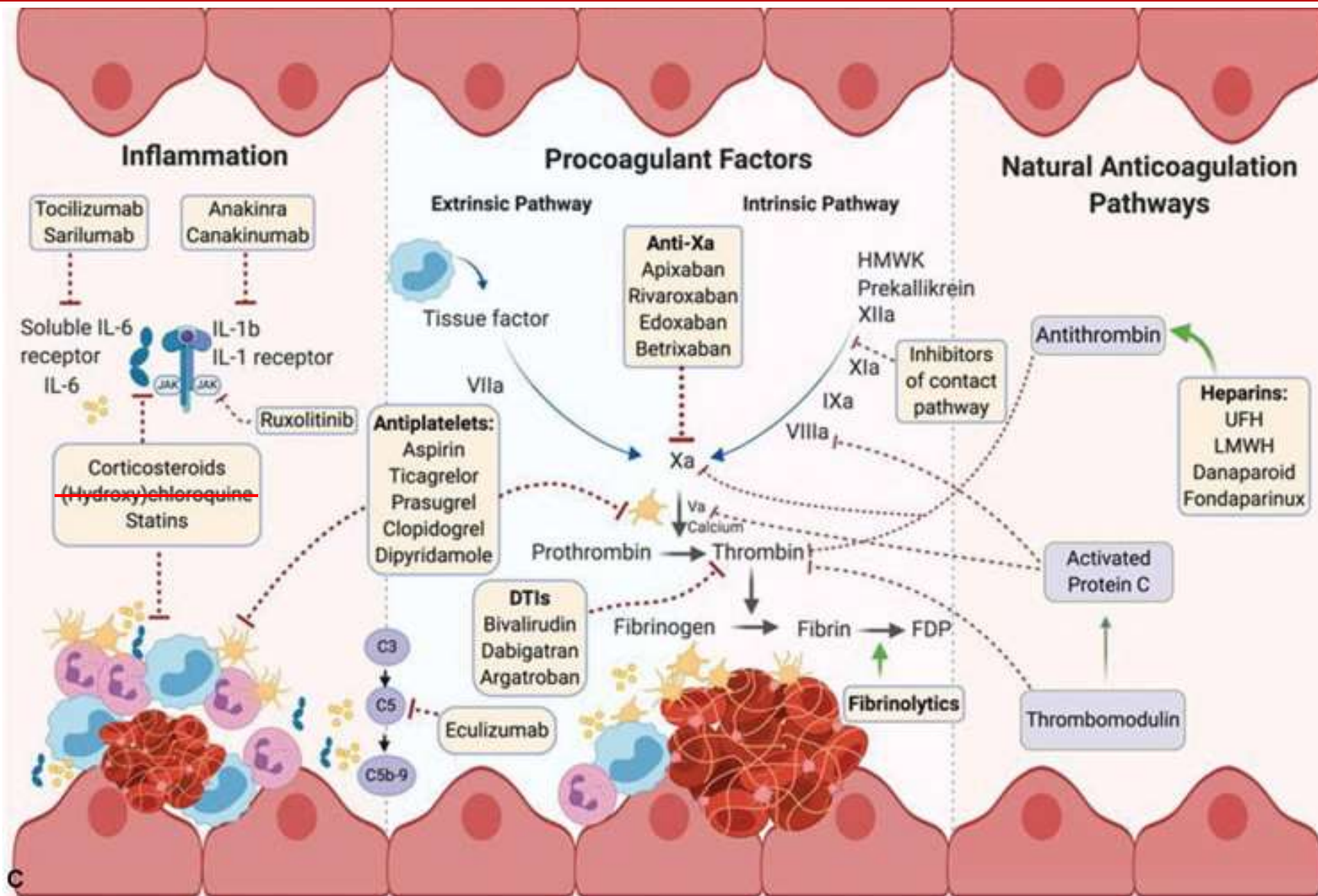
## Сравнительная таблица изменений параметров гемостаза при различных патологиях

Параметры	КИК	ДВС / СИК	АФС	ГФС	ГУС	ТТП	ГИТ II
Тромбозы	микротромбозы, венозные тромбозы	микротромбозы	венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	венозные / артериальные тромбозы
Тромбоциты	→↓	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
D-димер	↑↑	↑	↑	→	→	→	↑
АЧТВ	→	↑	↑↑	→			→
ПВ	↑	↑	→	→			→
ФГН	↑	↓↓	→	→	→	→	→
Антитромбин III	→	↓↓	→	→	→	→	→
АФС-антитела	+	Нет	++	Нет	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	+	Нет	Нет	Нет	+++	Нет	Нет
Мультимеры фактора Виллебранда	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
Шизоциты	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
ADAMTS13, %	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<10	> 10
ГИТ-антитела	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	++

Примечание: КИК – коронавирус-индуцированная коагулопатия; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК – сепсис-индуцированная коагулопатия; АФС – анти-фосфолипидный синдром; ГФС – гемофагоцитарный синдром; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время; ПВ – протромбиновое время; ФГН – фибриноген; АТ – антитромбин.

1. Кому назначать?
2. Что назначать?
3. В каких дозах?
4. Какова длительность применения лекарственных веществ?
5. Как мониторировать?
6. Чем заменять, если есть противопоказания?

# Терапевтические мишени в лечении COVID-19 коагулопатии



## Кому назначать?

Профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ)/ТЭЛА целесообразно проводить больным со среднетяжёлой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют **высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО), низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения** по другим показаниям.

Это относится прежде всего к больным с

1. Сильно ограниченной подвижностью,
2. ТГВ/ТЭЛА в анамнезе,
3. Активным злокачественным новообразованием,
4. Крупной операцией или травмой в предшествующий месяц,
5. Носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, АФС, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A),

а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА:

1. Возраст старше 70 лет,
2. Сердечная/дыхательная недостаточность,
3. Ожирение,
4. Системное заболевание соединительной ткани,
5. Гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов.

## Амбулаторная практика

В амбулаторной практике может быть рекомендовано применение ПОАК:

**Апиксабан (Эликвис®)** по 2,5 мг 2 раза в сутки или **Ривароксабан (Ксарелто®)** 10 мг 1 раз в сутки.

В качестве препарата второй линии может рассматриваться **Дабигатрана этексилат (Прадакса®)** в дозе 110 мг 2 раза в сутки (для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин – 75 мг 2 раза в сутки).

Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске ВТО и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.

В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики ВТО имеется доказательная база для профилактических доз эноксапарина и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Кандидатами для продленной профилактики ТГВ (вплоть до 45 дней после выписки) могут быть больные пожилого возраста, больные, лечившиеся в ОРИТ, с активным злокачественным новообразованием, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющимся выраженным ограничением подвижности, концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы.

**Необходимо учитывать, что при амбулаторном лечении антикоагулянты в первичной профилактике ТГВ/ТЭЛА изучены недостаточно. Данных о применении ПОАК при COVID-19 пока нет.**

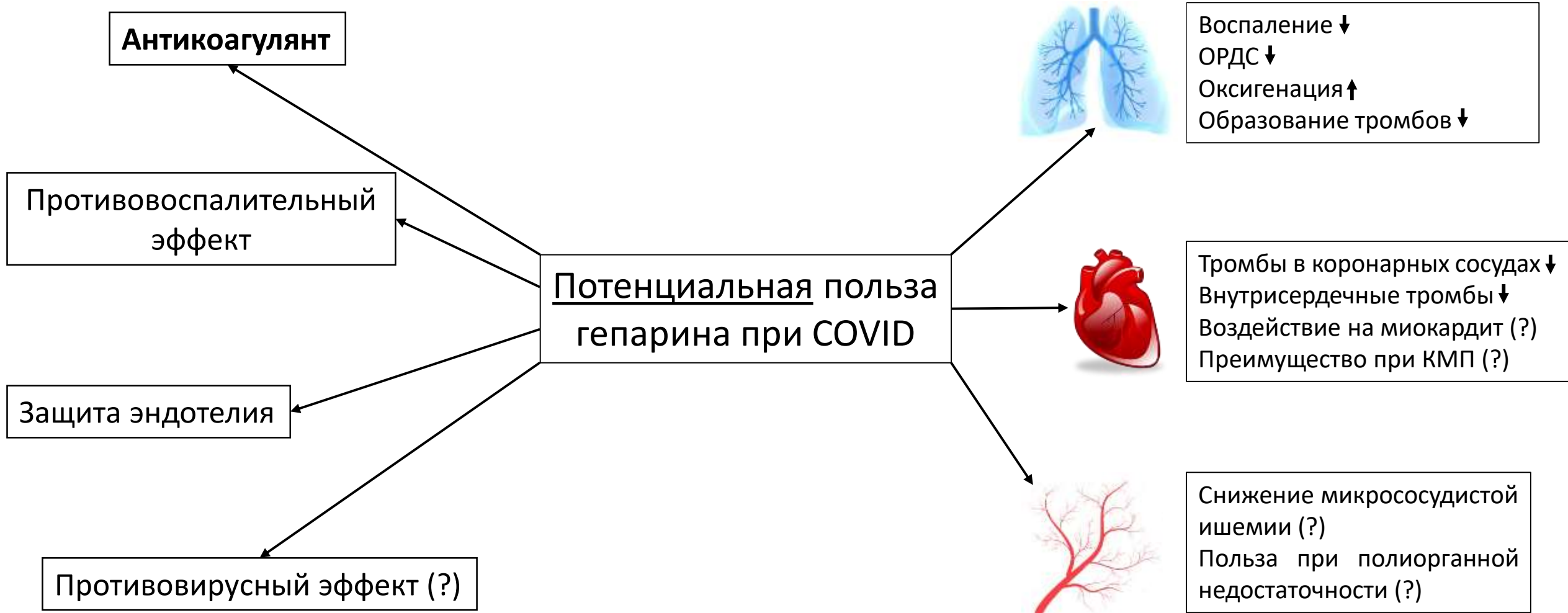


Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ)/нефракционированного гепарина (НФГ) в профилактической дозе **показано ВСЕМ госпитализированным пациентам** и должно продолжаться как минимум до выписки.

Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими.



# Почему гепарины?



Увеличение дозы гепарина до **промежуточной** или **лечебной** может быть рассмотрено:

- У больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера,
- При наличии дополнительных факторов риска ВТО,
- При тяжелых проявлениях COVID-19,
- При лечении в блоке ОРИТ.

У больных с ожирением (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.

Эффективность и безопасность применения промежуточных и лечебных доз НМГ у данных групп пациентов не доказана.

По предварительным совокупным данным трёх небольших рандомизированных исследований **АТТАСС**, **АСТIV-4а** и **РЕМАР-САР** у госпитализированных больных, которые не находятся в блоке интенсивной терапии и не получают высокопоточную оксигенотерапию, вентиляцию легких или инотропную/вазопрессорную поддержку, **высокие (лечебные) дозы НМГ/НФГ дают наилучший клинический результат вне зависимости от исходного уровня D-димера и при этом сравнительно безопасны.**



**АТТАСС**



**РЕМАР-САР**



Кратность определения D-димера, ПВ, фибриногена и количества тромбоцитов зависит от тяжести COVID-19 инфекции.

У госпитализированных больных:

- при средней тяжести 1 раз в два дня,
- при тяжелом – ежедневно.

Внеочередной анализ вышеперечисленных показателей берется при усугублении тяжести по COVID-19.

## Чем заменить?

Противопоказания для использования антикоагулянтов:

- продолжающееся кровотечение,
- уровень тромбоцитов в крови ниже  $25 \cdot 10^9/\text{л}$ ,
- выраженная почечная недостаточность (для НМГ и фондапаринукса натрия).

В данной ситуации следует использовать **механические способы профилактики ТГВ**, в частности перемежающуюся пневматическую компрессию<sup>1</sup>.

У пациентов с ГИТ, а также при исходно низком количестве тромбоцитов, для профилактики и лечения ВТО рекомендуется использовать **фондапаринукс натрия**. (Но фондапаринукс тоже может вызывать ГИТ, хоть и в меньшей степени).

НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек. (Чем заменить? Вероятные кандидаты: рекомбинантный гирудин, аргатробан, дерматана сульфат, данапароид<sup>2</sup>).

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).

2. Строков А. Г., Поз Я. Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 12. – №. 4. – С. 80-85.

## Нерешенные вопросы

- 1) Механизмы прямого и опосредованного влияния SARS-CoV-2 на процесс свертывания крови изучены недостаточно.
- 2) Отсутствуют четкие критерии COVID19-ассоциированной коагулопатии.
- 3) Этиотропного лечения COVID-19 на сегодняшний день не существует.
- 4) Недостаточно данных о возможности применения промежуточных и лечебных доз НМГ.
- 5) Нет доказательств пользы ПОАК в первичной профилактике тромботических осложнений, в т.ч. у больных COVID-19.
- 6) Нет доказательной базы применения других АК при наличии противопоказаний к НМГ.



## Выводы

---

- Развитие протромботического состояния, именуемое COVID19-ассоциированной коагулопатией, отмечается в среднем у 50 % больных и является предиктором летального исхода.
- Отличительной чертой данной коагулопатии является «тромбовоспаление», наиболее выраженное в легочных сосудах.
- Маркерами данного состояния являются: D-димер, ПВ, фибриноген.
- Профилактика тромбоэмболических осложнений показана всем госпитализированным пациентам. Препаратами выбора являются НМГ.
- Тактика первичной профилактики тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов, в т.ч. амбулаторных, требует дальнейшего изучения.





Благодарим за внимание!