

Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19

Светлана Ильдаровна Сафиуллина^{1,2*}, Рустем Игоревич Литвинов¹

¹Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского)
федерального университета, г. Казань, Россия;

²Медицинский центр «Айболит», г. Казань, Россия

Реферат

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуется высокой частотой тромботических осложнений — от венозных или, реже, артериальных тромбозов до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и/или диффузных воспалительных микротромбозов лёгочных сосудов, что усугубляет течение заболевания и становится одной из причин летальных исходов. Как можно более ранняя и персонализированная антикоагулянтная тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами может предотвратить тяжёлое течение заболевания и улучшить его исход. Это относится к амбулаторным пациентам, госпитализированным больным и пациентам в раннем постгоспитальном периоде. Для выработки всесторонних научно-обоснованных рекомендаций по тактике ведения пациентов с COVID-19 в перспективе необходимо проведение комплексных систематических исследований и сравнительных испытаний по профилактике и коррекции нарушений гемостаза при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция 2019, SARS-CoV-2, тромбоз, нарушения гемостаза, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 485–488. DOI: 10.17816/KMJ2020-485.

Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19

S.I. Safullina^{1,2}, R.I. Litvinov¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²“Aibolit” medical center, Kazan, Russia

Abstract

The new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) is characterized by a high frequency of thrombotic complications varying from venous or, more rarely, arterial thrombosis to the development of disseminated intravascular coagulation (DIC) and/or diffuse pulmonary vascular microthrombosis, which aggravates the disease and becomes one of the leading causes of deaths. Timely and personalized anticoagulant thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins may prevent a severe course of the disease and improve outcomes. This applies to outpatients, hospitalized patients and patients in the early post hospital period. In the future, to develop comprehensive and evidence-based guidelines on the management of patients with COVID-19, it is necessary to conduct comprehensive systematic studies and comparative clinical trials of prophylaxis and treatment of hemostatic disorders in patients with COVID-19.

Keywords: coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, thrombosis, hemostatic disorders, anticoagulant therapy.

For citation: Safullina S.I., Litvinov R.I. Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (4): 485–488. DOI: 10.17816/KMJ2020-485.

Заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 и получившее название COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019), характеризуется частым сочетанием респираторных нарушений с коагулопатиями у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением болезни. Тромбоэмболические осложнения у этой категории пациентов — одна из причин, определяющих тяжесть состояния и вероятность летального исхода [1].

При COVID-19 нарушения гемостаза варьируют в широких пределах: от латентной гиперкоагуляции, выявляемой только по результатам лабораторных тестов, до тяжёлых клинических проявлений в виде церебрального или коронарного артериального тромбоза либо венозного тромбоза, осложнённого тромбоэмболией лёгочной артерии, а также регионального микротромбоза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) [2,3]. Именно предтерминальный ДВС чаще всего становится причиной прогрессирующей полиорганной недостаточности, хотя, в отличие от сепсиса и других острых патологических состояний, ДВС при COVID-19, как правило, не сопровождается коагулопатией потребления и геморрагическим диатезом [4].

Излюбленное место внутрисосудистого тромбообразования при COVID-19 — сосуды лёгких. Известно, что активация свёртывающей системы крови и образование сгустков в очагах воспаления — защитный механизм, который направлен на физическое отграничение очага инфекции, препятствующее инвазии патогена и его распространению в организме [5–7].

Главная мишень SARS-CoV-2 — клетки дыхательного эпителия, поражение которых сопровождается активацией альвеолярных макрофагов, а вызываемый ими воспалительный «цитокиновый шторм» провоцирует гиперактивацию эндотелия в лёгочной микроциркуляции с последующим микротромбозом, который усугубляет синдром острой дыхательной недостаточности [8]. Важно отметить, что отложение фибрина в сосудах лёгких и альвеолярном экссудате может происходить ещё до выявления рентгенологических симптомов, которые определяются как COVID-19-пневмония. Независимо от причины диффузный имунотромбоз микрососудов препятствует оксигенации крови, в том числе при искусственной вентиляции лёгких [9].

Учитывая исключительную опасность тромботических осложнений при COVID-19, на основании данных литературы, а также исходя из современных научных представлений

и собственного клинического опыта ведения пациентов с коагулопатиями, нами сформулированы следующие предложения по профилактике и лечению нарушений гемостаза при COVID-19. Эти предложения не противостоят временным рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [10], однако расширяют показания для тромбопрофилактики, одновременно облегчая выбор и расчёт дозы антикоагулянтов.

Амбулаторные пациенты с лёгкой степенью тяжести COVID-19

• В связи с тем, что тромбоз имеет латентную фазу и проявляется клинически только в тот момент времени, когда в результате нарушения гемоциркуляции функции лёгких и/или других органов существенно нарушены, представляется оправданным проведение медикаментозной антикоагулянтной профилактики всем пациентам с COVID-19, включая амбулаторных пациентов в дебюте заболевания. Цель такой профилактики — предупреждение перехода болезни в среднетяжёлое и тяжёлое течение в связи с развитием тромботических осложнений. Эта рекомендация не распространяется на людей с бессимптомным течением COVID-19 и пациентов с противопоказаниями к назначению антикоагулянтов (см. приложение). Незамедлительная тромбопрофилактика особенно актуальна для пациентов с COVID-19, имеющих преморбидные факторы риска тромбоэмболических осложнений, такие как отягощённый семейный и/или личный тромботический анамнез, ожирение, курение, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др. Независимо от лекарственных назначений всем амбулаторным пациентам с COVID-19 настоятельно рекомендовано использование немедикаментозной тромбопрофилактики — ношение компрессионного трикотажа и другие способы борьбы с венозным застоем в нижних конечностях.

• Препаратом выбора для тромбопрофилактики при COVID-19 служит низкомолекулярный гепарин (НМГ) по следующим причинам:

- а) помимо антикоагулянтного эффекта, НМГ обладает противовоспалительным действием;

- б) назначение профилактических доз НМГ, как правило, не требует лабораторного контроля;

- в) в отличие от пероральных антикоагулянтов активную концентрацию НМГ можно быстро скорректировать, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения в случае отмены;

- г) применение НМГ редко осложняется гепарин-индуцированной тромбоцитопенией,

Таблица 1. Рекомендуемые дозы низкомолекулярных гепаринов для антикоагулянтной профилактики или лечения в зависимости от массы тела пациента

Низкая профилактическая доза, соответствующая нижеприведенной массе тела пациента (кг)	Эноксапарин натрия	Далтепарин натрия	Надропарин кальция
<50	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
51–90	40 мг	5000 ЕД	3800 ЕД
91–130	60 мг	7500 ЕД	5700 ЕД
130–170	80 мг	10 000 ЕД	7600 ЕД
>170	0,6 мг/кг в сутки	75 ЕД/кг в сутки	42 ЕД/кг в сутки
Высокая профилактическая доза (при массе тела 51–90 кг)	40 мг 2 раза в сутки (или 0,5 мг/кг 2 раза в сутки)	5000 ЕД 2 раза в сутки	3800 ЕД 2 раза в сутки
Лечебная доза	1 мг/кг 2 раза в сутки	100 ЕД/кг 2 раза в сутки	86 ЕД/кг 2 раза в сутки

тогда как при назначении нефракционированного гепарина риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении возрастает многократно;

д) по сравнению с нефракционированным гепарином частота геморрагических осложнений на фоне применения НМГ существенно меньше.

- Профилактическое назначение НМГ возможно без лабораторного исследования показателей гемостаза. Тем не менее, при наличии условий для амбулаторных пациентов с клинической картиной COVID-19 рекомендован динамический лабораторный контроль гемостаза, независимо от того, получают или не получают пациенты гепарин. Рекомендуемая минимальная коагулограмма включает уровень фибриногена и D-димера, а также общий анализ крови с подсчётом тромбоцитов для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Анализы рекомендуют делать не менее 2 раз в неделю, а при наличии отрицательной динамики и чаще. Мониторинг системы гемостаза позволит выявить больных с латентной гиперкоагуляцией и высоким риском трансформации лёгкой степени заболевания в более тяжёлую форму, особенно у пациентов с сопутствующей патологией. Прогрессирующая гиперфибриногенемия и высокий уровень D-димера (в том числе на фоне тромбопрофилактики) — неблагоприятные прогностические факторы, которые могут служить основанием для проведения более агрессивной терапии и госпитализации.

- Профилактическая доза НМГ должна быть индивидуализирована, исходя из выраженности клинических симптомов и массы тела пациента, а также с учётом активности разных НМГ (табл. 1). Рекомендуемый режим введения — 1 раз в сутки подкожно. Продолжитель-

ность антикоагулянтной тромбопрофилактики определяют индивидуально. Как правило, если не было необходимости в госпитализации, НМГ рекомендуют применять минимум в течение 2 нед после исчезновения клинических симптомов либо до нормализации содержания D-димера и фибриногена.

Госпитализированные пациенты с COVID-19 и пациенты в раннем постгоспитальном периоде

- Учитывая смертельную опасность тромбоэмболических осложнений, развившихся в отсутствие тромбопрофилактики или в случаях её неэффективности, всем госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендовано назначение НМГ в высокой профилактической или лечебной дозе. При определении дозы можно руководствоваться табл. 1. Режим применения — 2 подкожные инъекции в сутки с интервалом 12 ч. У пациентов с сопутствующими заболеваниями и для исключения несовместимости с другими лекарствами возможен индивидуальный подбор дозы НМГ под контролем анти-Ха-активности.

- У госпитализированных пациентов рекомендуют проводить ежедневный мониторинг показателей гемостаза, включающий как минимум, уровни фибриногена, D-димера и общий анализ крови с подсчётом тромбоцитов. Прогрессирующее увеличение содержания D-димера и фибриногена — признак недостаточной дозы антикоагулянта и основание для её повышения под непрерывным (ежедневно или несколько раз в день) лабораторным контролем. Во избежание геморрагий увеличение дозы НМГ желательно проводить под контролем глобальных тестов гемостаза, таких как тромбодинамика и тромбозластография (тромбозластометрия).

• Учитывая, что COVID-19 характеризуется высоким риском тромботических осложнений, пациентам после выписки из стационара необходимо непрерывное продолжение тромбопрофилактики. Предпочтительны препараты НМГ (те же, что пациент получал в стационаре) в стандартной профилактической дозе (см. табл. 1). Альтернативой НМГ служат прямые пероральные антикоагулянты, применяемые по тем же протоколам, которые используют в ортопедической хирургии для профилактики послеоперационного тромбоза. Длительность постгоспитальной тромбопрофилактики определяют индивидуально с учётом факторов риска тромбозов до нормализации показателей D-димера и фибриногена, но не менее 2 нед после выписки. Всем пациентам, перенёвшим COVID-19, рекомендованы немедикаментозные способы тромбопрофилактики.

В заключение следует подчеркнуть, что представленные предложения по профилактике и лечению тромботических осложнений COVID-19 носят сугубо рекомендательный характер. Эти рекомендации обобщают значительную часть информации, накопленной и опубликованной за сравнительно короткое время распространения пандемии COVID-19, которая побуждает к более активной профилактике и лечению тромботических осложнений прямыми антикоагулянтами. Следует учитывать, что все существующие на сегодня исследования по коагулопатиям у больных COVID-19, выполненные в разгар пандемии, имеют предварительный характер, и их результаты могут быть пересмотрены в будущем после тщательного ретроспективного анализа накопленного клинического опыта и в свете новых данных о патогенезе COVID-19.

Приложение

Противопоказания для назначения антикоагулянтной тромбопрофилактики амбулаторным пациентам с COVID-19:

- повышенная чувствительность к НМГ или любому другому компоненту препарата;
- заболевания почек, поскольку НМГ в отличие от нефракционированного гепарина выводится с мочой;
- наличие в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении I или II типа;
- текущая тромбоцитопения любого генеза;
- кровоточивость или повышенный риск развития кровотечения, связанный с наследственными или приобретёнными нарушениями гемостаза;

- органические поражения внутренних органов со склонностью к кровоточивости;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (>180 мм рт.ст.).

Участие авторов. С.С.И. и Р.И.Л. — написание текста.

Источник финансирования. Программа повышения конкурентоспособности КФУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Christopher D.B., Hunter B.M., Michael B.Y., Ernest E.M. *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/jth.14860.
2. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet. Respir. Med.* 2020; 8: 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
3. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 Mar 16. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
4. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 786–787. DOI: 10.1111/jth.14781.
5. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
6. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7: 117. DOI: 10.1186/s13613-017-0339-5.
7. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019; 133: 906–918. DOI: 10.1182/blood-2018-11-882993.
8. Giani M., Seminati D., Lucchini A. et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15 (5): e65–e66. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.008.
9. Whyte C.S., Morrow G.B., Mitchell J.L. et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr 23. DOI: 10.1111/jth.14872.
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения РФ. Версия 6 (28.04.2020). 164 с. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 14.05.2020). [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)”. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6. 28.04.2020. 164 p. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (access date: 14.05.2020). (In Russ.)]