

## **ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРИ КОАГУЛОПАТИЯХ, СВЯЗАННЫХ С COVID-19 В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Кайимов Мехриддин Туймуродович,  
Бухарский государственный медицинский институт

Бабаназаров Умид Туробкулович  
Бухарский государственный медицинский институт

### **Резюме**

Коагулопатия при COVID-19 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. В целом полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID - 19 наиболее привлекателен D-димер. При этом выраженным предлагается считать уровень D-димера в крови, превышающий верхнюю границу нормы в 3-4 раза, и относить таких больных к кандидатам на госпитализацию даже при отсутствии других тяжелых проявлений COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, коагулопатии, антикоагулянтная терапия, D-димер, провоспалительных цитокинов.

## **PREVENTIVE STRATEGIES FOR COAGULOPATHY ASSOCIATED WITH COVID-19 IN THE ICU SETTING**

Kayimov Mehriddin Tuymurodovich,  
Babanazarov Umid Turobkulovich

### **Summary**

Coagulopathy in COVID-19 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. In general, it is believed

that of the studied indicators characterizing the state of the hemostasis system, D-dimer is the most attractive as a marker of severity and unfavorable prognosis in COVID-19. At the same time, it is proposed to consider the level of D-dimer in the blood, which exceeds the upper limit of the norm by 3-4 times, as pronounced, and to classify such patients as candidates for hospitalization even in the absence of other severe manifestations of COVID-19.

**Keywords:** coronavirus infection, coagulopathy, anticoagulant therapy, D-dimer, pro-inflammatory cytokines.

**Введение.** COVID-19 — острая инфекция, на это заболевание можно распространить подходы к профилактике венозных ТЭО, разработанные для больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями. Поэтому всем пациентам в тяжелом состоянии следует проводить профилактику венозной тромбоземболии (ВТЭ), предпочтительно с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), независимо от уровня D-димера. [1]. Усиленная продукция цитокинов при вирусной инфекции также стимулирует дополнительные прокоагулянтные реакции с повышенной экспрессией тканевого тромбопластина, который является основным инициатором активации при коагуляции [1]. Гипервоспалительные реакции приводят к тканевым повреждениям, нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активацией коагуляции [2].

**Цель данной работы:** Определить частоту развития, клинические проявления коагулопатических нарушений и выявить факторы риска развития коагулопатических нарушений у пациентов COVID-19.

**Материалы и методы:** Анализ проведенных исследований и исследовательской литературы, изданных в научных публикациях.

**Результаты:** Формирующаяся при коронавирусной инфекции тромбоцитопатия и эндотелиопатия приводят к так именуемому тромбовоспалению, кое, как оказалось, наиболее проявлено в легочных сосудах. Итальянские исследователи первые кто обрисовал этот синдром как MicroCLOTS — микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром поражения легочных сосудов. Ими же было отмечено, что данное состояние имеет существенные отличия от классического острого респираторного дистресс-синдрома [8].

Коагулопатия выражается увеличенным уровнем фибриногена, повышенным уровнем D-димеров и меньшими видоизменениями протромбинового времени, аЧТВ и числа тромбоцитов на ранних стадиях инфекции. Увеличение уровня ИЛ-6 коррелирует с повышением уровня фибриногена. Коагулопатия, связана с тяжестью заболевания и

возникающим в результате тромбовоспалением, а не с собственной вирусной активностью. Увеличенный D-димер при зачислении связан с приподнятым уровнем смертности и увеличение D-димера после госпитализации предшествует полиорганной недостаточности и очевидному ДВС-синдрому [9].

По данным одноцентрового ретроспективного исследования в Китае у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии (n=81), частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25% [12]. Наличие явного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови указывает на развитие коагулопатии потребления, когда может потребоваться восполнение недостающих компонентов свертывающей системы крови. Кроме тромбоза глубоких вен голени и ТЭЛА описаны случаи артериальных тромбозов и тромбозов в экстракорпоральных контурах [13].

Подтверждения патологических параметров свертывания, связанных с COVID-19, предстали в следующих отчетах из Китая. Конечные характеристики первых 99 пациентов, госпитализированных в Ухань, указали, что у 6 % было увеличено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), у 5 % увеличен протромбин (PT), у 36 % увеличен D-димер и увеличены биомаркеры воспаления, включая интерлейкин-6. ИЛ-6), скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок. Тромбоцитопения имела место всего лишь у 12%, все же у 5 больных были прочие коинфекции (1 бактериальная, 4 грибковая) и у 4 был септический шок. [10]

В основе COVID-19 лежит мультисистемное воспаление с нарушением свертываемости крови. При COVID-19 повышены уровни различных провоспалительных цитокинов, а цитокиновый шторм ответственен за прогрессирование и модификацию болезни. [13].

Выделяют три патогенетических механизма в развитии тромбообразования при коронавирусной инфекции: высвобождение цитокинов, нетоз, антифосфолипидные антитела. SARS-CoV-2 представляет собой коронавирус с одноцепочечной РНК, принадлежащий к семейству, *Coronaviridae*, род бета-коронавирус, который проникает в клетки человека путем связывания «шип-белка» (S-белок) с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), действующим как основной рецептор SARS-CoV-2, что приводит к подавлению АПФ2 и более высокой экспрессии ангиотензина II [14].

Ангиотензин II обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами, а также увеличивает гиперкоагуляцию за счет усиления продукции тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена (Forrester S., 2018). Связывание «шип-белка» с АПФ2 приводит к выработке воспалительных цитокинов, включая хемоаттрактант моноцитов белка 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста- бета 1 (TGF- $\beta$ 1)), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )), интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и IL-6, которые участвуют в гиперкоагуляции. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору. Высвобождение ТФ приводит к активации внешнего пути свертывания крови [15].

У 15 из 21 с летальным исходом больных был диагностирован очевидный ДВС-синдром в соответствии с критериями ISTH со средним началом через 4 дня после

поступления; только у 1 из 78 выписанных пациентов имелись признаки ДВС-синдрома. Во время госпитализации у погибших имелись признаки прогрессирующего ДВС-синдрома с понижением фибриногена, повышением D-димера и увеличением ПВ через 10 дней после госпитализации, хотя информация о признаках сепсиса предоставлена не была. Предполагая, уровни антитромбина уменьшались на поздних стадиях госпитализации у невыживших, у большинства они не были ниже отведенной нормы [11].

В антитромботической терапии COVID-19 ассоциированной коагулопатии используются низкомолекулярный и нефракционированный гепарин (НМГ, НФГ). На сегодняшний момент предпочтение отдается НМГ. Назначение низкомолекулярных гепаринов как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться, по крайней мере, до выписки.

Уже первые аутопсии показали, что легкие при COVID-19 имели диффузный отек, а также картину ОРДС, микроангиопатических, геморрагических и тромботических явлений. Исследуемые легкие характеризовались широко распространенным альвеолярным повреждением, наличием значительного количества CD4+ лимфоцитов, агрегированных вокруг небольших тромбированных сосудов, и сопутствующим кровотечением [18].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, повышенный уровень повреждающих молекулярных паттернов и повреждение эндотелия лежат в основе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), возникающего при тяжелых инфекциях и/или сепсисе, который характеризуется снижением уровня факторов свертывания крови, ассоциированных с усилением фибринолиза. Хотя COVID-19 ассоциированная коагулопатия (тромбоцитопения, повышение уровня D-димера и длительное протромбиновое время) напоминает ту, что наблюдается при ДВС-синдроме, ассоциированном с сепсисом, большинство случаев нельзя классифицировать как имеющий ДВС-синдром по шкале Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) по специфическим лабораторным признакам (очень высокий уровень D-димера и умеренная тромбоцитопения), по крайней мере на ранней стадии инфекции COVID-19. Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия (ЛВК) или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких (MicroCLOTS), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия (ТМА) и эндотелиит [19].

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. Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован либо эндотелиальным повреждением, либо активацией макрофагов, ведущей к цитокиновому шторму [20]. 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 АПФ-2, сопровождающееся увеличением концентрации ангиотензина. активацию комплемента; раздражение мегакариоцитов легких; продукцию антифосфолипидных антител; развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении [19].

Между тем каких-либо убедительных данных по эффективности и безопасности применения профилактических доз антикоагулянтов у амбулаторных пациентов с инфекционными заболеваниями на сегодняшний день нет. Частота возникновения венозных тромбозных осложнений у пациентов с COVID-19 оказалась неожиданно высокой, что определяет потребность в разработке эффективных профилактических комплексных мер. Проблема в тактике выбора интенсивного комплексного лечения, является основанием проведения научных исследований для решения вышеуказанных вопросов. Патогенетически обоснованная профилактика и лечение, с воздействием на все звенья коронавирусного воспаления и каугулопатического процесса у подобных больных планируется впервые в данном исследовании.

Настоящее породило пристальный интерес к возможности использования антикоагулянтов у пациентов COVID-19. Гепарин вероятнее всего обладает рядом преимуществ по отношению к другим антикоагулянтам в виду того, что имеет не только антикоагулянтными свойствами, но и противовоспалительными качествами (облегчение воспаления легких и улучшение оксигенации), а также – потенциально – противовирусными свойствами.

Как антикоагулянт, гепарин может растворять тромбы в микроциркуляции органов, наиболее эффективно в сосудах легких. Очерчены случаи гипоксии, несоразмерной функции легких при легочной васкулопатии и повышении мертвого пространства (и гемоглобинопатия). Использование антикоагулянтов косвенно связано с понижением смертности у всех больных, к примеру, у больных с более, чем 3 баллами по шкале, оценивающей сепсис-ассоциированную коагулопатию (SIC score) [3]. Гипотетический, больные, получающие непрерывную заместительную почечную терапию (ЗПТ) или находящиеся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), могут иметь осложнения, связанные с коагуляцией, и упреждающая антикоагулянтная терапия в этих случаях будет оправдана. В дополнение к повышающемуся числу отрицательных событий, связанных со свертываемостью крови, добавляется нарастание дефицита антитромбина 3, ведущего к невыполнимости использования гепарина в антикоагулянтной терапии. Масса медицинских организаций перешли на бивалирудин при выборе антикоагулянтов при составлении схем лечения.

Незначительное число случаев с употреблением тромболитиков вместе с тканевым активатором плазминогена (tPA) в случаях трудно поддающейся лечению гипоксии указывает на положительные результаты, сопряженные с нормализацией индекса оксигенации при пролонгированных инфузиях [4]. Сейчас производится сбор больных для разносторонних исследований tPA.

Противовоспалительные свойства гепарина имеют положительные преимущества. Повышающийся уровень Д-димера может косвенно служить маркером возрастающего воспалительного ответа в предоставленной популяции. На практике, при иммунно-тромботическом взаимодействии - когда воспаление и формирование тромбина напрямую взаимосвязаны - гепарин возможно снижает воспалительный ответ путем блокирования образования тромбина. Проведенный мета-анализ подтверждает о уменьшении смертельных случаев при использовании низкомолекулярного гепарина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), на фоне перенесенного COVID-19 [5].

В результате, гепарин возможно имеет противовирусные качества, оказывая влияние на поверхностные белки слияния и ингибируя присоединение вируса к клетке [6].

**Вывод.** Выбор схематического лечения тяжело больных пациентов COVID-19 усугубляется беспеременно изменяющимися данными обследований и всеобщих эпизодов. Вследствие этого, как и прежде для всех медицинских работников, лечащих больных COVID-19, приоритетом проявляется принимать максимально взвешенные решения. Основываясь на значительном количестве проведенных исследований, вошедших в экспертную оценку, мы приходим к данным выводам о том, что:

- Все больные с коронавирусной инфекцией соответственно обязаны проходить обследования на уровень D-димера, тромбоцитов, а также на протромбиновое время (ПТВ) [7].
- Всем больным с коронавирусной инфекцией рекомендуется назначение антикоагулянтов в профилактических дозах, преимущественно низкомолекулярного гепарина, если отсутствуют противопоказания, например, острое почечное повреждение (ОПП), при котором целесообразно использование нефракционированного гепарина.
- Использование антикоагулянтов в терапевтических дозах по всей вероятности рассмотрено только для больных в группе высокого риска развития коагулопатии, показывающих симптомы дисфункции органов, вызванной образованием микротромбов, либо с подтвержденной тромбозом крупными сосудами или с серьезными подозрениями на нее. Использование ацетилсалициловой кислоты должно рассматриваться в случаях с увеличением тропонина и сердечной дисфункцией.

#### Использованная литература:

1. 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. doi:10.1111/jth.14768
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
3. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14817

4. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.1482
5. Babanazarov Umid Turobkulovich, & Kayimov Mehriddin Tuymurodovich. (2022). Coronavirus Infection -A Trigger Factor in Liver Damage. *Eurasian Research Bulletin*, 15, 52–58. Retrieved from <https://www.geniusjournals.org/index.php/erb/article/view/2795>
6. Mycroft-West CJ, Su D, Elli S, et al. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv.* 2020:2020.02.29.971093. doi:10.1101/2020.02.29.971093
7. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1111/jth.14810
8. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Critical Care and Resuscitation* 2020; 22 (2): 95–7. DOI: 10.3316 / informit.196503333515429.
9. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033–40. DOI: 10.1182 / blood.2020006000.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
11. Kayimov Mehriddin Tuymurodovich, & Babanazarov Umid Turobkulovich. (2022). Manifestation of Coagulopathy in Patients on The Background of Covid-19. *Eurasian Research Bulletin*, 15, 59–64. Retrieved from <https://geniusjournals.org/index.php/erb/article/view/2796>.
12. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830. Epub 2020 May 6. PMID: 32271988; PMCID: PMC7262324.
13. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199. PMID: 32196410; PMCID: PMC7170333.
14. Paz Ocaranza, M., Riquelme, J.A., García, L. et al. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 17, 116–129 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>
15. Бабаназаров У.Т., Уроков Ш.Т., & Бахронов Д.Г. (2022). Хронические диффузные заболевания печени во время пандемии COVID-19. *PEDAGOGS Jurnal*, 11(3), 26–44. Retrieved from <https://pedagoglar.uz/index.php/ped/article/view/1334>
16. Colling ME, Kanthi Y. COVID–19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine.* 2020;25(5):471-478.