

Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19

П.А. Воробьев^{1,2}, А.П. Момот³, Л.С. Краснова⁴, А.П. Воробьев¹, А.К. Талипов^{5,6}

¹РОО «Московское городское научное общество терапевтов», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

³Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Барнаул, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан;

⁶Университет им. Эрasmus Роттердамского, Роттердам, Голландия

Резюме

Цель. Клиническая характеристика диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) при инфекции COVID-19 и оценка эффективности комплексной терапии этого синдрома на этапах профилактики и лечения различных осложнений.

Материалы и методы. Изучение публикаций проводили через поисковые системы в Интернете по ключевым словам. Для диагностики инфекции использовалась программа COVID-19 на платформе MeDiCase, находящаяся в открытом доступе в сети Интернет на сайте по ссылке www.medicase.pro, которая с чувствительностью 89,47% позволяет предположить диагноз. Под наблюдением состояли 85 больных с острым COVID-19 с легким и среднетяжелым течением болезни в возрасте от 11 до 81 года. Наличие возбудителя подтверждено иммунологически у 12% больных, в остальных случаях диагноз основывался на результатах автоматизированного опроса в системе MeDiCase. Всем больным согласно рекомендациям МГНОТ назначался один из оральных прямых антикоагулянтов – Эликвис в дозе 5 мг 2 раза в сутки, Ксарелто в дозе 10 мг 2 раза в сутки или Прадакса в дозе 110 мг 2 раза в сутки на срок не менее 2 нед. Все остальные препараты с противовирусным, иммуномодулирующим действием, антибиотики отменялись.

Результаты. Наличие ДВС-синдрома обосновывается морфологической картиной изменений в органах и тканях, клиническими (гематомно-петехиальный тип кровоточивости в сочетании с тромбозомболическим синдромом и наличием тромбозоваскулита) и лабораторными изменениями: повышение уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров, Д-димера, гиперфибриногемией, реже – тромбоцитопенией, нарушением фибринолитической активности. Редко встречаются феномен потребления факторов свертывания и профузные кровотечения. В лечении ДВС-синдрома используются прямые антикоагулянты, трансфузии свежзамороженной плазмы и плазмаферез. В работе приведены собственные позитивные результаты раннего назначения на амбулаторном этапе прямых оральных антикоагулянтов в профилактических дозах (ни одного случая прогрессирования заболевания), отдельные случаи использования свежзамороженной плазмы и плазмафереза.

Заключение. ДВС-синдром с развитием тромбозоваскулита является важнейшим патогенетическим механизмом развития микротромботических и геморрагических нарушений в органах при инфекции COVID-19, приводящих к нарушению функций легких, головного мозга и других нервных тканей, почек, тромбозомболическим осложнениям и др. Многие симптомы болезни могут быть связаны с нарушением нервной регуляции функций органов и систем. Профилактика тромбозоваскулита эффективна уже на стадии первой манифестации болезни с амбулаторным применением прямых антикоагулянтов (оральных, низкомолекулярных гепаринов). В случае более тяжелых проявлений (осложнений) болезни эффективно дополнительное применение свежзамороженной плазмы и плазмафереза.

Ключевые слова: диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромбозоваскулит, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антикоагулянты, свежзамороженная плазма, плазмаферез.

Для цитирования: Воробьев П.А., Момот А.П., Краснова Л.С. и др. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887

Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection

P.A. Vorobyev^{1,2}, A.P. Momot³, L.S. Krasnova⁴, A.P. Vorobiev¹, A.K. Talipov^{5,6}

¹Moscow City Scientific Society of Physicians, Moscow, Russia;

²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

³Altai branch of the National Medical Research Center of Hematology, Barnaul, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Scientific Center for Reconstructive Surgery, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁶Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, Holland

Aim. Clinical characteristics of disseminated intravascular coagulation (DIC) in COVID-19 infection and assessment of the effectiveness of complex therapy for this syndrome at the stages of prevention and treatment of various complications.

Materials and methods. The study of publications was carried out through search engines on the Internet using keywords. To diagnose the infection, the COVID-19 program was used on the MeDiCase platform, which is publicly available on www.medicase.pro, which suggests a diagnosis with a sensitivity of 89.47%. The study included 85 patients with acute COVID-19 with mild to moderate disease, aged 11 to 81 years. The presence of the pathogen was confirmed immunologically in 12% of patients; in other cases, the diagnosis was based on the results of an automated survey in the MeDiCase system. All patients, according to the MGNOT recommendations, were prescribed one of the oral direct anticoagulants - Eliquis at a dose of 5 mg 2 times a day, Kсарelto at a dose of 10 mg 2 times a day or Pradax at a dose of 110 mg 2 times a day for at least 2 weeks. All other drugs with antiviral, immunomodulatory effects, antibiotics were canceled.

Results. The presence of DIC is substantiated by the morphological picture of changes in organs and tissues, clinical (hematoma-petechial type of bleeding in combination with thromboembolic syndrome and the presence of thrombovasculitis) and laboratory changes: an increase in the level of soluble fibrin-monomer complexes, D-dimer, hyperfibrinogenaemia, less often - thrombocytopenia, violation of fibrinolytic activity. The phenomenon of consumption of clotting factors and profuse bleeding are rare. Direct anticoagulants, fresh frozen plasma transfusions and plasmapheresis are used in the treatment of disseminated intravascular coagulation. The paper presents its own positive results of early prescription at the outpatient stage of direct oral anticoagulants in prophylactic doses (no case of disease progression), individual cases of the use of fresh frozen plasma and plasmapheresis.

Conclusion. DIC syndrome with the development of thrombovasculitis is the most important pathogenetic mechanism for the development of microthrombotic and hemorrhagic disorders in organs during infection with COVID-19, leading to dysfunction of the lungs, brain and other nerve tissues, kidneys, thromboembolic complications, etc. Many symptoms of the disease may be associated with a violation of the nervous regulation of the functions of organs and systems. Prevention of thrombovasculitis is effective already at the stage of the first manifestation of the disease with the outpatient use of direct anticoagulants (oral, low molecular weight heparins). In case of more severe manifestations (complications) of the disease, additional use of freshly frozen plasma and plasmapheresis is effective.

Key words: disseminated intravascular coagulation, thrombovasculitis, novel coronavirus infection, COVID-19, anticoagulants, fresh frozen plasma, plasmapheresis.

For citation: Vorobyev P.A., Momot A.P., Krasnova L.S., et al. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
МГНОТ – Московское городское научное общество терапевтов
РФМК – растворимые комплексы фибрин-мономеров
СЗП – свежемороженая плазма
НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОрПА – оральные прямые антикоагулянты
ПФ – плазмаферез
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии
Ig – иммуноглобулин
tPA – тканевый активатор плазминогена
VWF (von Willebrand factor) – фактор фон Виллебранда

Новая инфекция, вызванная коронавирусом SARS-COVID-19, впервые выявлена в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань. Она характеризовалась быстротой распространения и тяжестью поражения легких с высокой летальностью. Уже первые сообщения содержали информацию о большой вовлеченности в патогенез осложнений этой инфекции системы свертывания крови с развитием гиперкоагуляции, напоминающей таковую при гриппе H1N1. Представления о патогенезе подобных осложнений при различных инфекциях связаны с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) и хорошо известны по работам З.С. Баркагана и его школы.

Цель исследования – клиническая характеристика ДВС-синдрома при инфекции COVID-19 и оценка эффективности комплексной терапии этого синдрома на этапах профилактики и лечения различных осложнений.

Задачи:

1. Оценить по литературным данным и результатам собственных наблюдений особенности клинической картины ДВС-синдрома при инфекции COVID-19.
2. Выявить больных с инфекцией COVID-19 с применением системы искусственного интеллекта MeDiCase.
3. Оценить эффективность комплексных терапевтических подходов к лечению выявляемых нарушений гемостаза при инфекции COVID-19.

Сведения об авторах:

Момот Андрей Павлович – д.м.н., проф., дир. Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8413-5484

Краснова Любовь Сергеевна – к.м.н., доц. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8102-3989

Воробьев Андрей Павлович – к.м.н., координатор Высшей школы терапии РОО МГНОТ. ORCID: 0000-0003-3851-8473

Талипов Амир Каренович – врач, Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии, аспирант Университета им. Эразма Роттердамского. ORCID: 0000-0001-8670-2238

Материалы и методы

Изучение публикаций по теме проводили через поисковые системы в Интернете по ключевым словам «ДВС-синдром», «коагулопатия», «гиперкоагуляция», отдельных компонентов свертывающей системы на русском и английском языке в сочетании с различными наименованиями новой вирусной инфекции COVID-19.

В процессе работы использована разработанная нами программа COVID-19 на платформе MeDiCase, находящаяся в открытом доступе в сети Интернет на сайте по ссылке www.medicase.pro [1]. Программа представляет собой короткий древовидный вопросник. После прохождения опроса больной получает предварительные диагностические гипотезы с вероятностью патологии и ссылкой на выдержки по самолечению на основе рекомендаций Московского городского научного общества терапевтов (МГНОТ) по диагностике и терапии ДВС-синдрома при вирусном поражении легких [2]. Автоматизированная система позволяет предположить диагноз с чувствительностью 89,47% [1]. Через дистанционный опрос прошли более 4500 русскоговорящих больных из многих стран мира.

Под наблюдением состояли 85 больных с острым COVID-19 в возрасте от 11 до 81 года. Наличие возбудителя подтверждено иммунологически – метод полимеразной цепной реакции или исследование иммуноглобулина (Ig) M и IgG – у 12% больных, в остальных случаях диагноз основывался на результатах автоматизированного опроса в системе MeDiCase. Под наблюдением пациенты попадали в срок от первых суток до 1 нед от развития первых симптомов заболевания. Рекомендации МГНОТ [2] использовались при ам-

Контактная информация:

Воробьев Павел Андреевич – д.м.н., проф., председатель правления РОО МГНОТ, зав. каф. гематологии и гериатрии МИНО ФГБОУ ВО МГУП. Тел.: +7(495)230-81-91; e-mail: paanvo@me.com; ORCID: 0000-0003-2500-1555

булаторной терапии больных со средней тяжестью выраженности инфекции COVID-19 согласно критериям [2]. Всем больным назначался один из оральных прямых антикоагулянтов (ОрПА) – Эликвис в дозе 5 мг 2 раза в сутки, Ксарелто в дозе 10 мг 2 раза в сутки или Прадакса в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Эти препараты, согласно инструкциям и установленным различными клиническими рекомендациями общим подходам к профилактике тромбоэмболических осложнений, не требуют лабораторного контроля системы гемостаза ни перед назначением, ни в процессе применения. Терапия и наблюдения продолжались не менее 2 нед, всем рекомендовалось пролонгировать ее до 1 мес. Все остальные препараты с противовирусным, иммуномодулирующим действием, антибиотики отменялись.

Результаты

Подробное определение ДВС-синдрома и его обоснование дано в рекомендациях МГНОТ [2]. ДВС-синдром является обязательной реакцией системы свертывания крови на любое воспаление, гибель клеток (некроз или травма) или бактерий (гнойные очаги, бактерицидные антибиотики), воздействие цитокинов при иммунном патологическом процессе (аутоиммунный, «цитокиновый шторм» с переходом в «воспалительно-тромботическое торнадо»). ДВС-синдром начинается с образования микротромбов, в последующем могут появиться тромбы в венах, артериях, полостях сердца (ушко предсердия) с развитием венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Массивное микротромбообразование на фоне воспаления (тромбоваскулит) или без него вызывает многочисленные нарушения функции органов и тканей (вплоть до полиорганной недостаточности), включая почечный, легочный, кардиоваскулярный и мозговой дефицит. Важным патогенетическим элементом ДВС-синдрома является нарушение проницаемости сосудистой стенки для белков и клеток крови, бактерий и вирусов, снижение барьерной функции и целостности (изъязвление) слизистых оболочек полых органов, что приводит к бактериальной контаминации и кровотечениям с развитием локальных инфекционных осложнений или сепсиса. Характерны для тяжелого течения ДВС-синдрома централизации кровотока из-за полной блокады микроциркуляции и падение артериального давления (гемодинамический шок). Важной, но не обязательной составляющей ДВС-синдрома является развитие кровоточивости по гематомно-петехиальному (смешанному) типу с диapedезом эритроцитов, синячковостью, спонтанными или индуцированными кровоизлияниями в органы и ткани (гематомы), профузными наружными кровотечениями. Развитию геморрагического синдрома способствует как нарушение целостности слизистых оболочек и проницаемости сосудов, так и снижение уровня факторов свертывающей (включая тромбоциты), противосвертывающей, фибринолитической систем (синдром потребления). Нужно упомянуть и про гемолитическую анемию механического типа вследствие фрагментации эритроцитов (шизоцитоз).

Это определение оказалось важным для понимания происходящих при новой коронавирусной инфекции процессов. При анализе микрофотограмм морфологии тканей на аутопсии, представленных в атласе под редакцией профессора О.В. Заратянда и соавт. [3], видны множественные микротромбы с образованием экстравазально белковых (фибриновых) и эритроцитарных тромбов, распространенного тромбоваскулита, диapedеза эритроцитов и микрокровоизлияний в ткани. Следует отметить, что фибриновое заполнение аль-

веол при инфекции COVID-19 (фибриновое легкое) гораздо менее выражено, чем при гриппе H1N1 [4]. При этой гриппозной инфекции поражения легких развивались стремительно именно за счет экссудативного феномена, приводя к развитию острой дыхательной недостаточности (острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС) всего за несколько часов.

Особенностью ДВС-синдрома при инфекции COVID-19 является активация процесса коагуляции по внешнему пути за счет выброса факторов иммунновоспалительной реакции. Кроме непосредственной активации факторов свертывания, считается, что «цитокиновый шторм» оказывает повреждающее действие и на сосудистый эндотелий, рекрутирует в очаг повреждения лейкоциты, макрофаги, лимфатические клетки. Самоподдерживающаяся реакция приводит к «воспалительно-тромботическому торнадо» с генерализованной эндотелиопатией. Свидетелем мощного поражения эндотелия (но не обязательно клеточной гибели) является выброс высокомолекулярного (мультимера) фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor – VWF). В нормальных условиях VWF деградирует на относительно небольшие фрагменты под действием металлопротеиназы ADAMTS-13. Однако относительный дефицит этого фермента на фоне образования больших объемов VWF ведет к накоплению VWF и дополнительной стимуляции плазменного и тромбоцитарного пути свертывания крови, массивному микротромбообразованию. Показано, что уровень VWF в 4,8 раза выше у больных с COVID-19 ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем), активность ADAMTS-13 существенно не различалась, но имелась относительная недостаточность последнего: соотношение ADAMTS-13 к VWF значительно ниже в группе COVID-19, чем в контрольной группе ($24,4 \pm 20,5$ против $79,7 \pm 33,2$, $p < 0,0001$), при этом у 14 пациентов (18,7% от всей группы) – ниже критического уровня соотношения в 10 раз, что характерно, например, для тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры [5]. В заключение авторы делают вывод, что такое накопление VWF, которое не может быть устранено собственными ферментами, является прямым показанием к плазмаферезу (ПФ).

Исследование итальянских авторов показало, что частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) составляет 22,2%, а среди 393 пациентов из Нью-Йорка только 13 (3,3%) пациентов имели ТЭЛА, причем 10 (7,7%) из этих пациентов получали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), а 3 (1,1%) не подвергались механической вентиляции легких [6].

Особенностью клинических проявлений инфекции COVID-19, наряду с поражением легких, являлось частое поражение мозговых тканей [7–9]. В основе этих поражений лежит тромбоваскулит с развитием энцефаломиелита [3] при обнаружении различных антител, в частности антифосфолипидных [10], и антимиелин-олигодендроцитных гликопротеиновых антител [11]. Клинически ковидный энцефаломиелит проявляется выраженными головными болями, не соответствующими температуре и интоксикации, неадекватной слабостью, нарушением терморегуляции (высокая температура при неэффективности антипиретиков, гипотермия), нарушениями сна, яркими сновидениями, депрессией и плаксивостью.

Для ДВС-синдрома характерно поражение микроциркуляции почек с развитием острой почечной недостаточности. Это осложнение встречается у 15% больных с инфекцией COVID-19 в тяжелой стадии процесса [1].

Существенное значение имеет лабораторное подтверждение изменений в системе свертывания крови. С первых публикаций отмечено наличие гиперкоагуляции, определяе-

мой ориентировочными исследованиями гемостаза, такими как активированное частичное тромбоновое время (АЧТВ), тромбоэластограмма; получивший в последнее время в России развитие тест «тромбодинамики». Укорочение временных параметров ничего не говорит о происходящих в системе свертывания процессах. При исследовании крови обнаружили как наличие гиперфибриногенемии (что, по мнению многих авторов, свидетельствовало о воспалительной реакции), так и гипофибриногенемии. Нередко наблюдался быстрый переход от гипер- к нормо- и гипофибриногенемии. Такая динамика является проявлением феномена потребления факторов свертывания, характерного для ДВС. Снижение фибриногена являлось важным прогностическим признаком негативного течения заболевания COVID-19 [12]. Авторы указывают на основе метаанализа 9 исследований с участием 1779 пациентов с COVID-19, что и тромбоцитопения является предиктором высокой летальности: прогностически неблагоприятным был уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а в группе тяжелых пациентов уровень тромбоцитов опускался до $29\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$.

Свидетелем идущего свертывания крови являются растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК) – переходная форма от фибриногена к фибрин-полимеру, являющемуся основой сгустка. Следует отметить, что в публикуемых работах нам не удалось найти сведений про РФМК, однако в нашем собственном исследовании амбулаторных больных с COVID-19 РФМК повышен в 94% случаев.

Система фибринолиза при COVID-19 продемонстрировала заметно повышенные уровни тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) среди пациентов, госпитализированных с COVID-19. Уровень этих факторов имел сильную корреляцию с количеством нейтрофилов и маркерами активации нейтрофилов, но не с уровнем D-димера. Отметим, что высокие уровни tPA и PAI-1 связаны с ухудшением респираторного статуса и высокие уровни tPA сильно коррелировали с летальностью и со значительным усилением спонтанного лизиса сгустков *ex vivo*. [13] Можно предположить, что уровень плазминогена недостаточен при тяжелом течении COVID-19, что также свойственно феномену потребления при ДВС.

Физиологически деструктивная активация системы свертывания крови – ДВС – при ОРДС является результатом усиленной активации свертывания и распространения микротромбов вместе с подавлением фибринолиза. Этот процесс опосредованно демонстрирует дисфункцию легочного эндотелия [14].

Косвенным отражением функции фибринолиза является уровень D-димера – одного из вариантов продуктов деградации фибрина. При активации системы гемостаза и сохраненной активности фибринолиза уровень D-димера будет нарастать, при снижении фибринолитической активности – уменьшаться. При сравнении уровня D-димера у 57 пациентов с пневмонией COVID-19 и 46 пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией уровни D-димера значительно увеличены в обеих группах, но достоверно выше у пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$). При последней патологии отмечена прямая корреляция уровня D-димера с маркерами воспаления, но не было высокой корреляции между ТЭЛА и уровнем D-димера. При лечении уровень D-димера снижался синхронно со снижением уровня С-реактивного белка. Авторы считают, что неразумно судить о необходимости антикоагуляции только по уровням D-димера. [15]. В наших исследованиях амбулаторных больных с COVID-19 уровень D-димера повышался незначительно и лишь у 43,5% пациентов.

Терапия ДВС-синдрома

В рекомендациях МГНОТ [2] сформулированы основные положения применения комплексной терапии ДВС-синдрома при инфекции COVID-19. Среди них – применение антикоагулянтов, трансфузии СЗП и ПФ. Для купирования «цитокинового шторма» обосновано использование пульс-терапии метипредом.

Исторически при ДВС-синдроме использовался гепарин, однако сегодня спектр прямых антикоагулянтов значительно расширился за счет низкомолекулярных гепаринов – НМГ (далтепарин, надропарин, парнапарин, эноксапарин) и ОрПА, избирательно блокирующих Ха (апиксабан, ривароксабан) или Па (дабигатран) факторы свертывания. Опыт применения всех антикоагулянтов при ДВС-синдроме отсутствует. Продолжается обсуждение применяемых доз, самого спектра лекарств. Так во многих рекомендациях по COVID-19 указывается на необходимость замены применяемых ранее ОрПА на НМГ в условиях стационара [16].

Рекомендации МГНОТ [2] расширили сферу применения прямых антикоагулянтов на период начальных симптомов заболевания и в постковидном периоде. Предпосылкой являлся факт патогенетического значения ДВС-синдрома в развитии основных симптомов заболевания – от первых его проявлений, связанных с тромбоваскулитом головного мозга, до развития последующих полиорганных поражений. Так как применение НМГ в амбулаторных условиях и в рамках ответственного самолечения трудно выполнимо, учитывая большой многолетний опыт применения ОрПА для профилактики тромбоэмболизма, именно эта группа рекомендована для амбулаторной терапии.

В результате применения оральных антикоагулянтов мы отметили резкий «обрыв» симптоматики болезни на 2-е сутки приема ОрПА: снижение температуры до субфебрильных или нормальных значений, резкое уменьшение головной боли и слабости у 93% больных, у 7% позитивная динамика являлась отсроченной на срок до 5–7 дней. Не отметили ни одного случая прогрессирования заболевания – увеличения одышки, нарушения сатурации крови кислородом. Лишь в одном случае больная 81 года госпитализирована, но уже на 2-е сутки госпитализации и гипертермия, и сатурация пришли в норму. Полностью симптоматика заболевания исчезала в сроки от 3–4 дней до 2–3 нед. Следует отметить, что меньшие дозы ОрПА (Эликвис 5 мг/сут вместо 10 мг, Ксарелто 10 мг/сут вместо 20 мг) не оказывали клинически выраженного эффекта у 6 наших пациентов и всегда требовали двукратного увеличения дозы с получением желаемого результата. Более того, у одного пациента ранее (через 4 дня от начала терапии) уменьшение дозы Эликвиса с 10 до 5 мг сопровождалось «виражом» лихорадки с быстрым ее купированием после возврата к прежней дозе ОрПА.

Терапия антикоагулянтами в более выраженных стадиях заболевания проводится НМГ вначале в профилактических дозах, а при отсутствии изменений в хронометрических (ориентировочных) оценках гемостаза – в терапевтических. Уже первые сообщения демонстрировали высокую эффективность прямых антикоагулянтов: у пациентов на ИВЛ ($n=395$) летальность составила 29,1% с медианной выживаемостью 21 день для лечившихся антикоагулянтами по сравнению с 62,7% с медианной выживаемостью 9 дней у больных, не получавших антикоагулянты [17].

Следует отметить, что, по данным американских авторов, при сравнении групп с программами лечения без применения антикоагулянтов ($n=1530$), с применением антикоагулянтов в терапевтической ($n=900$) или профилактической

дозах ($n=1959$) имелась низкая внутрибольничная летальность (скорректированное отношение рисков равно 0,53, 95% доверительный интервал – ДИ 0,45–0,62; 0,50, 95% ДИ 0,45–0,57 для групп на антикоагулянтах соответственно) и интубация (0,69, 95% ДИ 0,51–0,94 и 0,72, 95% ДИ 0,58–0,89 соответственно). Важно отметить, что не отмечено статистически значимой разницы между терапевтическим ($n=766$) и профилактическим ($n=1860$) режимами антикоагуляции (0,86, 95% ДИ 0,73–1,02; $p=0,08$). У 89 (2%) пациентов имелись обширные клинически значимые кровотечения, из них 27/900 (3,0%) на терапевтическом режиме, 33/1959 (1,7%) на профилактическом и 29/1530 (1,9%) без антикоагулянтов. Из 26 вскрытий у 11 (42%) имелись тромбозомболические состояния без клинической картины, при этом 3 (27%) получали антикоагулянты в терапевтической дозе [18].

Нами не обнаружено публикаций по применению СЗП при инфекции COVID-19. Мы располагаем двумя случаями прямого использования этого компонента крови. В первом случае это ребенок 12 лет с наследственным дефицитом антитромбина III (у отца – 47%, у ребенка в 2015 г. – 57%). На фоне инфекции (позитивный тест полимеразной цепной реакции от 15.09.2020) слева развился окклюзивный тромбоз общей бедренной вены и глубокой бедренной вены, глубоких вен голени (непроходимы), поверхностная бедренная, большая и малая подкожные вены проходимы частично. Учитывая данные анамнеза, одновременно с введением гепарина (26 тыс. ЕД в сутки) перелита СЗП в объеме 500, 1000 мл. По данным АЧТВ имелось отчетливое удлинение этого хронометрического показателя с 24,5 до 64,5 с, клиническое улучшение состояния. В последующем ежедневно вводили по 600 мл СЗП, продолжалась терапия гепарином под контролем АЧТВ. Перед выпиской из стационара больной переведен на апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

Больной П., 65 лет, заболел COVID-19 23.06.2020. Среди прочих признаков: температура повышалась до 38,0–39,0°C. Диагноз подтвержден методом полимеразной цепной реакции. В связи с невозможностью госпитализации получал всю терапию амбулаторно. 01.07.2020 на компьютерной томографии обнаружено 72% поражения легочной ткани по типу «матового стекла». Проводились терапия дексаметазоном 12 мг, надропариниом кальция по 0,4 мг 2 раза в сутки, антибактериальная терапия. Из-за снижения сатурации крови до 80% начата неинвазивная вентиляция легких в объеме 5 л. Ввиду отсутствия клинического эффекта и дальнейшего снижения сатурации до 70% 04.07 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно (3 дня подряд), неинвазивная вентиляция увеличена до 15 л. Больной переведен в прон-позицию. Сатурация при этом увеличилась с 70 до 88%. 05.07 сатурация в покое 81%, при кашле и движении – 50%. В состоянии сидя сатурация 70%. 06.07 сатурация снижается с 80 до 60% при малейшем движении. Произведена трансфузия 520 мл СЗП. На боку сатурация 76% в начале трансфузии и 93% к концу вливания (1,5 ч). Больной ощутил прилив сил. Самостоятельно опорожнил кишечник. Посчитал, что может «встать и пойти». 07.07 – отключение двух концентраторов: сидя сатурация 80–87%. 08.07 – повторная трансфузия СЗП 550 мл. Появились лихорадка, обильный пот, жажда, аппетит. Состояние значительно лучше, сатурация 90% на 5 л кислородной поддержки. К НМГ добавлен ривароксабан 20 мг в сутки с последующим прекращением инъекций НМГ. 09.07 – 3-я трансфузия СЗП в объеме 330 мл. Сатурация 75% без респираторной поддержки. 11.07 самостоятельно ходил в

туалет, при ходьбе появлялась одышка. К 21.07.2020 больной не имел признаков заболевания, вел активный образ жизни.

На первом месте в разделе «Терапия спасения» во многих рекомендациях стоит ПФ [19]. Несмотря на то, что ПФ вошел во Временные рекомендации Минздрава России еще в мае [16], применение его ограничено из-за отсутствия доступа к методу.

Описания эффектов ПФ при инфекции COVID-19 в литературе чаще носят характер казуистических сообщений [11, 20, 24]. По устным сообщениям коллеги М. Карбузова из Тольятти, они провели малообъемный ПФ (по 650 мл) у 11 пациентов. Все больные находились на ИВЛ с терминальными состояниями, сатурация крови не превышала 80%. У одной пациентки произошла сразу после процедуры (при попытке переворота в прон-позицию) ТЭЛА, в последующем она погибла. У 4 пациентов сразу на процедуре сатурация повысилась до 94%, на 2-е сутки после процедуры сатурация 89%. Все эти больные впоследствии выписаны из стационара. Респондент отмечает, что в основном процедуру делали «уже поздно», более раннее проведение ПФ имело отчетливый позитивный эффект.

Это подтверждают и другие работы по применению ПФ при ОРДС. Вот выводы J. Chang и соавт.: «максимально раннее вмешательство с использованием ПФ является единственным потенциально эффективным средством для спасения жизни при ОРДС. В противном случае, после того, как пациент укоренится в ИВЛ... выздоровление от ОРДС может стать проблематичным даже с ПФ. Как и при сепсисе и септическом шоке, ПФ использовали спорадически при ОРДС, без понимания концепции микротромбогенеза, и показали значительное преимущество... в отчетах о случаях и ограниченных клинических сериях» [21].

Иранские авторы сообщили о серии случаев из 8 пациентов с COVID-19 в стадии септического шока и ОРДС. Наряду с большими дозами кортикостероидов и введением интерферона им выполнен фильтрационный ПФ в объеме 2 л фильтрации в день, с замещением 4 ед. СЗП и альбумином. Лишь 1 пациент умер, у остальных респираторный статус значительно улучшился после ПА. Через 2 нед наблюдения у пациентов не отмечено клинически значимых симптомов, связанных с COVID-19. Авторы делают вывод, что ПФ являлся спасительным для пациентов в критическом состоянии [22].

О 4 больных с COVID-19 в критическом состоянии, у которых не было эффекта от проводимой терапии, сообщают J. Fernandez и соавт. Провели от 2 до 6 сеансов ПФ с удалением 1,2 объема плазмы за сеанс и заменой альбумином, СЗП и иммуноглобулинами. Во всех случаях достигнута быстрая позитивная клиническая динамика и быстро (уже через 1 сут после первого сеанса) снизились сывороточные маркеры воспаления и активации макрофагов [23].

Таким образом, при инфекции COVID-19 имеется ДВС-синдром, комплексная терапия которого эффективна как на ранних стадиях заболевания, так и при развитии urgentных осложнений и должна применяться повсеместно.

Заключение

ДВС-синдром с развитием тромбоваскулита является важнейшим патогенетическим механизмом развития микротромботических и геморрагических нарушений в органах при инфекции COVID-19, приводящих к нарушению функций легких, головного мозга и других нервных тканей, почек, тромбозомболическим осложнениям и др.

Многие симптомы болезни могут быть связаны с нарушением нервной регуляции функций органов и систем.

Профилактика тромбозов эффективна уже на стадии первой манифестации болезни с амбулаторным применением прямых антикоагулянтов (оральных, НМГ).

В случае более тяжелых проявлений (осложнений) болезни эффективно дополнительное применение СЗП и плазмафереза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Результаты апробации автоматизированного опросника для выявления респираторных инфекций, включая COVID-19. *Клин. геронтология*. 2020;9-10:27 [Vorobyev PA, Vorobiev AP, Krasnova LS. Results of testing an automated questionnaire for respiratory infections, including COVID-19. *Clinical Gerontology*. 2020;9-10:27 (In Russ.)]. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id117237>
2. Рекомендации МГНОТ по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под ред. проф. Воробьева П.А. и проф. Елыкомова В.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020;5-6 [MGNOT recommendations for the diagnosis and intensive care of disseminated intravascular coagulation syndrome in viral lung disease. Ed. by prof. Vorobyov PA and prof. Elykomov VA. Problems of standardization in healthcare. 2020;5-6 (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
3. Заратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общ. ред. О.В. Заратьянца. М.: ДЗМ, 2020 [Zaratiyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, et al. Pathological anatomy of COVID-19. Medical atlas. Ed. by Zaratiyants OV. Moscow: Moscow Department of Healthcare, 2020 (In Russ.)]. https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_COVID-19_fullv2_compressed.pdf
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
5. Doevelaar AAN, Bachmann M, Hoelzer B, et al. COVID-19 is associated with relative ADAMTS13 deficiency and VWF multimer formation resembling TTP. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.23.20177824
6. Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/coronavirus>.
7. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Поражение центральной нервной системы при инфекции, вызванной вирусом COVID-19. *Клин. геронтология*. 2020;9-10:26-7 [Vorobyov PA, Vorobiev AP, Krasnova LS. Damage to the central nervous system in infection caused by the COVID-19 virus. *Clinical Gerontology*. 2020;9-10:26-7 (In Russ.)]. <https://kg.newdiamed.ru/issue/id117237>
8. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
9. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
10. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288-90. doi: 10.1056/NEJMc2013656
11. Pinto AA, Carroll LS, Nar V, et al. CNS inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5). doi: 10.1212/NXI.0000000000000813
12. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
13. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.29.20184358
14. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, et al. Is there a role for tissue plasminogen activator as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome? *Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(6):713-4. doi: 10.1097/TA.0000000000002694
15. Yu B, Li X, Chen J, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:548-57. doi: 10.1007/s11239-020-02171-y
16. Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия VI. 28.04.2020 [Temporary guidelines – prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version VI. 28.04.2020 (In Russ.)]. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf
17. Delirium, rare brain inflammation and stroke linked to COVID-19. *University College London*. <https://www.ucl.ac.uk/news/2020/jul/delirium-rare-brain-inflammation-and-stroke-linked-covid-19>.
18. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
19. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815-26. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.041
20. EVMS critical care covid-19 management protocol Developed and updated by P. Marik, MD Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine Eastern Virginia Medical School. Norfolk, VA, 2020.
21. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Круглыков Н.М. и др. Опыт успешного применения новой методики лечения тяжелой формы COVID-19. *Клин. практика*. 2020;11(2):93-100 [Samoylov AS, Udalov YD, Kruglyakov NM, et al. A clinical case of successful application of a new treatment method for severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):93-100 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract34529
22. Chang JC. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619887437. doi: 10.1177/1076029619887437
23. Adeli SH, Asghari A, Tabarraei R, et al. Therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in patients with coronavirus disease 2019: a case series. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130:455-8. doi: 10.20452/pamw.15340
24. Fernandez J, Gratacos-Ginès J, Olivás P, et al. Plasma Exchange: An Effective Rescue Therapy in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Crit Care Med*. 2020. doi: 10.1097/CCM.0000000000004613

Поступила 13.10.2020