



Шатохин Ю.В.¹✉, Рукавицын О.А.², Снежко И.В.¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Гематологический центр Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Теоретические и практические аспекты профилактики и лечения нарушений системы гемостаза при постковидном синдроме (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шатохин Ю.В. – замысел и дизайн обзора, выводы и подготовка статьи, окончательный вариант, научное редактирование статьи; Рукавицын О.В. – замысел и дизайн обзора, выводы и подготовка статьи, окончательный вариант, научное редактирование статьи; Снежко И.В. – замысел и дизайн обзора, сбор данных, анализ литературы, написание текста рукописи, составление резюме.

Подана: 07.07.2023

Принята: 09.08.2023

Контакты: shatokhin-yv@yandex.ru, i.snezhko@mail.ru

Резюме

COVID-19 сопровождается гемофагоцитарным синдромом с выраженными нарушениями цитокинового каскада, влекущими за собой значительные нарушения гемостаза, высокую вероятность развития тромботических осложнений с высокой летальностью не только в остром периоде, но и при затяжном течении заболевания. Под постковидным синдромом понимают последствия COVID-19 с симптомами, которые длятся 8–12 недель, в 2,3% случаев и дольше, и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. В соответствии с наличием тромбозов в анамнезе, высоким риском развития рецидивов тромбозов, со степенью риска развития тромботических осложнений, а также геморрагических событий, в регламентирующих документах даны рекомендации по тактике анти тромботической терапии. Однако отсутствие больших тромбозэмболических событий после COVID-19 не исключает текущий процесс на уровне эндотелия и микрососудистого русла с эндотелиопатией, микротромбозами и нарушениями тканевой перфузии на фоне наследственной и коморбидной патологии, в связи с чем актуальна персонифицированная тактика АКТ для различных групп пациентов. Пандемия COVID-19 и возможные в будущем подобные массовые тяжелые инфекционные заболевания делают чрезвычайно важной настороженность врачей в плане выявления нарушений системы гемостаза с учетом факторов риска тромботических и геморрагических осложнений, обусловленных врожденными особенностями пациента и имеющимися фоновыми патологическими состояниями, с целью предупреждения их развития.

Ключевые слова: постковидный синдром, нарушения гемостаза, тромботические осложнения, анти тромботическая терапия, персонифицированная тактика, профилактика, лечение



Shatohin Yu.¹, Rukavitsyn O.², Snezhko I.¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Haematology Centre of Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Theoretical and practical aspects of prophylaxis and treatment of haemostasis system disorders in post-coagulable syndrome (literature review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shatokhin Y.V. – conception and design of the review, conclusions and preparation of the article, final version, scientific editing of the article; Rukavitsyn O.V. – conception and design of the review, conclusions and preparation of the article, final version, scientific editing of the article; Snezhko I.V. – conception and design of the review, data collection, literature analysis, writing the manuscript, writing the abstract.

Submitted: 07.07.2023

Accepted: 09.08.2023

Contacts: shatokhin-yv@yandex.ru

Abstract

COVID-19 is accompanied by a hemophagocytic syndrome with severe disorders of the cytokine cascade, resulting in significant impairment of hemostasis, a high probability of developing thrombotic complications with high mortality not only in the acute period, but also in the protracted course of the disease. Post-COVID syndrome refers to the consequences of COVID-19 with symptoms that last 8-12 weeks, longer in 2.3% of cases, and cannot be explained by an alternative diagnosis. In accordance with the presence of a history of thrombosis, a high risk of recurrent thrombosis, with a degree of risk of developing thrombotic complications, as well as hemorrhagic events, recommendations on the tactics of antithrombotic therapy are given in the regulatory documents. However, the absence of major thromboembolic events after COVID-19 does not exclude the current process at the level of the endothelium and microvascular bed with endotheliopathy, microthrombosis, and impaired tissue perfusion against the background of hereditary and comorbid pathology, and therefore, personalized ACT tactics for various groups of patients are relevant. The COVID-19 pandemic and possible similar massive severe infectious diseases in the future make it extremely important for doctors to be vigilant in terms of identifying violations of the hemostasis system, taking into account the risk factors for thrombotic and hemorrhagic complications due to the patient's congenital characteristics and existing background pathological conditions, in order to prevent their development.

Keywords: post-COVID syndrome, hemostasis disorders, thrombotic complications, antithrombotic therapy, personalized tactics, prevention, treatment

Постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome), или лонг-ковид (long COVID), последствия острой коронавирусной инфекции (PASC (post-acute sequelae of COVID-19), chronic COVID syndrome, CCS, long-haul COVID-19) – последствия коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20% людей, перенесших

коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и в 2,3% случаев дольше [1–3].

В декабре 2020 г. Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании была предложена следующая классификация постковидных состояний:

- 1) острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 недель);
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- 3) постковидный синдром (ПКС) – симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма [2].

Термин *post-COVID condition* («постковидное состояние»), предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), вошел в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» [4, 5]. Множественное число термина *post-COVID conditions* («постковидные состояния») используется Центром по контролю и профилактике заболеваний США [6]. Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и лонг-ковид, считая первый осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме.

Известно, что патогенез COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, объясняется входными воротами этого вируса и последствиями его внедрения в клетки органов и тканей. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) на мембранах клеточных оболочек эндотелия, эпителия и гладкомышечных клетках при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 способствует вовлечению практически всех органов и систем (эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки артерий, клетки головного мозга, клетки предстательной железы, проксимальных почечных канальцев, энтероциты и т. д.). Таким образом, можно предположить, что данные органы и системы организма человека являются своеобразным депо комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2. Неконтролируемая гиперактивация врожденного иммунитета, нарушение цитокинового равновесия со значительным и длительным повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, сопровождающееся гиперкоагуляцией и гипофибринолизом, развитие и прогрессия эндотелиальной дисфункции при COVID-19 приводят к формированию и распространению по кровотоку так называемых микросгустков, состоящих из форменных элементов крови, белковых факторов воспаления и коагуляции, что определяет формирование нарушений системы гемостаза как при острой коронавирусной инфекции, так и при затяжном ее течении [7, 8].

Этими патогенетическими нарушениями объясняют обнаружение у пациентов с ПКС в сосудах внутренних органов (прежде всего, легких) фибриновых амилоидных микросгустков (*microclots*), состоящих из факторов воспаления, сывороточного амилоида A (*Serum Amyloid A, SAA4*); факторов коагуляции (плазминоген; фибриноген; фактор Виллебранда; альфа-2-антиплазмин, ингибирующий фибринолиз). В этих сгустках обнаруживается также вирусный белок S-1 («шип»), который индуцирует образование фибрина, устойчивого к физиологическому фибринолизу и воздействию лекарственных фибринолитиков, индукторов фибринолиза. Эти устойчивые к фибринолизу микросгустки не только определяют развитие полиорганных микроциркуляторных тромботических осложнений, но и формируют системные иммунные,



аутоиммунные осложнения, сопровождающиеся вторичными гиперкоагуляционными нарушениями [9, 10].

Указанные нарушения определили основные причины смерти пациентов при пандемии COVID-19 – вторичные тромбофилии с витальными тромботическими осложнениями. Необходимо помнить, что вероятность этих осложнений остается высокой не только в острый период вирусной инфекции, но и на протяжении ПКС. Указание на это содержится в актуальных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции. Согласно представленным в этих рекомендациях эпидемиологическим данным, высокий риск тромбозов свойственен примерно 30% всех пациентов, перенесших COVID-19, и может реализоваться в разные временные периоды после перенесенного COVID-19 [11, 12].

Тромбозы отличает внезапность и катастрофическая быстрота развития на фоне предшествующего клинического благополучия, вариабельность и тяжесть клинических проявлений, высокая летальность и риск инвалидизации со значительным ухудшением качества жизни. Тромбофилии, индуцированные COVID-19, могут приводить к инсультам, инфарктам, невынашиванию беременности, тромбоэмболиям легочной артерии (ТЭЛА). Ретроспективные исследования, проведенные у нас в стране, показали, что в течение месяца после выявления тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей из-за ТЭЛА умирали до 6% пациентов, перенесших COVID-19. Даже благополучный исход при этих осложнениях не означает выздоровление. В отдаленном периоде у пациентов формируется посттромботическая болезнь с глубокой дезорганизацией венозной системы и высокой вероятностью развития трофических язв. Еще одним осложнением становится хроническая постэмболическая легочная гипертензия, которая в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% пациентов. Ежегодно количество таких пациентов в нашей стране увеличивается на 90–100 тыс. [12].

Также распространенным нарушением свертывающей системы крови после перенесенного COVID-19 может быть тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$) и связанные с ней геморрагические осложнения, при этом количество тромбоцитов в крови снижается иногда и до критически низких значений; возможно одновременное повышение агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов. Причины этого до конца не уточнены, но уже очевидно, что эта проблема существует и имеет важное клиническое значение. Возникновение тромбоцитопении при COVID-19 связывают с коагулопатией потребления (чаще как проявление ДВС-синдрома); гиперагрегацией тромбоцитов; разрушением тромбоцитов специфическими и неспецифическими антителами, макрофагами; прямым повреждающим воздействием вируса на тромбоциты и их предшественников (мегакариоциты), что приводит к нарушениям костномозгового кроветворения [12].

В группы риска тяжелого течения ОРВИ, в том числе гриппа и COVID-19, входят:

- беременные на любом сроке беременности и женщины, находящиеся в послеродовом периоде;
- лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.);
- страдающие заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, гипертоническая болезнь, ИБС с признаками сердечной недостаточности и др.);
- имеющие хронические заболевания почек, печени;

- пациенты с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2–3-й степени и др.);
- имеющие определенные неврологические нарушения (такие как нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсия);
- пациенты с врожденными гемоглобинопатиями;
- группа пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессорных медикаментов, врожденные переменные иммунодефициты и т. п.);
- пациенты со злокачественными новообразованиями;
- пожилые (в возрасте 65 лет и старше) [12].

С учетом высокой вероятности развития тромботических осложнений в актуальных клинических рекомендациях по диагностике и терапии вирусной инфекции COVID-19 назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса натрия, как минимум в профилактических дозах, показано большинству госпитализированных пациентов с COVID-19 [12]. При этом нет доказанных преимуществ какого-либо одного из НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование высокомолекулярного нефракционированного гепарина (НФГ). У пациентов с ожирением (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$) при расчете суточной дозы гепаринов следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%. При определении тактики антикоагулянтной терапии (АКТ) необходимо учитывать наличие противопоказаний, прежде всего выраженной почечной недостаточности. При клиренсе креатинина $> 30 \text{ мл/мин}$ возможно использование НМГ или фондапаринукса, при клиренсе креатинина $< 30 \text{ мл/мин}$ или остром повреждении почек предпочтение отдается НФГ [12].

Лечебные дозы НМГ, НФГ, фондапаринукса натрия следует использовать у пациентов с COVID-19 в случае развития тромботических осложнений, прежде всего ТЭЛА, а также при клиническом подозрении на тромботические осложнения и невозможности верифицировать диагноз (чаще из-за тяжести состояния пациента). У пациентов с отсутствием эффекта от указанной АКТ или со слабой положительной динамикой требуется обследование на маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС), а также исключение клинически неманифестированной злокачественной солидной опухоли. Лечение тромботических осложнений, ассоциированных с COVID-19, антикоагулянтами следует продолжать не менее 3 месяцев [13].

Фондапаринукс является селективным ингибитором активированного фактора Ха. Он показан пациентам с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов. Фондапаринукс натрия, в отличие от препаратов НМГ/НФГ, лишен потенциально благоприятных плеiotропных эффектов, однако, с другой стороны, он не вызывает гепарининдуцированную тромбоцитопению. Известно, что плеiotропный эффект НМГ/НФГ обусловлен взаимодействием активированного фактора Ха и тромбина с протеаза-активированными рецепторами 1 и 2. Все это приводит к инактивации медиаторов развития атеросклероза и воспаления. Этим объясняется то, что НМГ в отличие от фондапаринукса оказывают не только антикоагулянтный, но и противовоспалительный эффект [12].

При отсутствии или невозможности назначения НМГ/НФГ, фондапаринукса натрия возможно применение профилактических доз таблетированных форм пероральных антикоагулянтов (ПОАК), таких как ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки,



апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза в сутки [12].

Для оценки риска развития витальных тромботических осложнений (ВТЭО) существуют различные шкалы риска, представленные в табл. 1, 2 [14–16].

После перенесенного COVID-19 и ПКС при выявлении сердечно-сосудистых заболеваний возможна схема совместного применения антитромботических препаратов: антиагреганта (чаще всего ацетилсалициловая кислота в минимальных дозах) и антикоагулянта – для профилактики тромботических осложнений [12, 18].

Длительность применения АКТ при амбулаторном лечении COVID-19 неясна и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток для амбулаторных пациентов

Таблица 1

Шкала IMPROVE для оценки риска ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА) у пациентов с COVID-19 после выписки из стационара

Table 1

IMPROVE scale for assessing the risk of TEC (DVT/PATE) in COVID-19 patients after hospital discharge

Факторы риска	Баллы
ВТЭ в анамнезе	3
Тромбофилия	2
Паралич н/к в настоящее время	2
Рак в настоящее время	2
Иммобилизация не менее 7 дней	1
Госпитализация в ОРИТ или кардиоинтенсивный блок	1
Возраст > 60 лет	1

Оценка: умеренный риск при сумме баллов 2–3, высокий риск при сумме баллов > 4 или сумме баллов 2–3 + D-димер выше верхней границы нормы при госпитализации.

Таблица 2

Шкала Padua для оценки риска ВТЭО у нехирургических пациентов с COVID-19

Table 2

Padua scale for assessing the risk of TEC in non-surgical patients with COVID-19

Факторы риска	Баллы
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия < 6 месяцев назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 раза в сутки и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, АФС)	3
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ > 30 мг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии	1

Оценка: при сумме баллов, равной 4, риск ВТЭО высокий, необходима антикоагулянтная терапия.

и более 45 дней после выписки из стационара в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности [12]. В соответствии с текущими рекомендациями, продленная профилактика (вплоть до 30–45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю границу нормы. Профилактику ТГВ нижних конечностей / ТЭЛА стоит рассматривать для пациентов со среднетяжелой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений [12, 18].

При наличии ВТЭО в анамнезе определяющим фактором продолжительности терапии является оценка риска рецидива (табл. 3).

Низкий риск рецидива характерен для спровоцированных эпизодов ВТЭО, вызванных сильными обратимыми факторами риска (ФР). При ВТЭО, спровоцированных сильными обратимыми ФР, частота рецидивов не отличается у лиц с наличием или без наследственной тромбофилии. После эпизода спровоцированных ВТЭО антикоагулянты назначаются на 3 месяца (6 месяцев при проксимальном тромбозе глубоких вен), даже если выявлена тромбофилия. Такую тактику определяют

Таблица 3
Оценка риска рецидивов ВТЭО [19]
Table 3
Risk assessment of recurrent TEC [19]

Оценка долгосрочного риска рецидива	Категория факторов риска для индексного события ТЭЛА	Примеры
Низкий риск (<3% в год)	Большие обратимые (транзиторные) факторы, связанные с более чем 10-кратным повышением риска первичного ВТЭО (по сравнению с пациентами без ФР)	Операция с общей анестезией > 30 минут. Постельный режим в условиях стационара (может только принимать ванну) в течение ≥ 3 дней из-за острой формы заболевания или из-за обострения хронического заболевания. Травма с переломами
Средний риск (3–8% рецидивов в год)	Обратимые (транзиторные) факторы, связанные с менее 10-кратным увеличением риска первичного ВТЭО. Постоянные (персистирующие) ФР без онкологии. Нет идентифицируемого ФР	Малая операция (общая анестезия < 30 минут). Госпитализация < 3 дней из-за о. формы заболевания. Терапия эстрогенами (контрацепция). Беременность или послеродовой период. Постельный режим в амбулаторных условиях в течение ≥ 3 дней из-за острой формы заболевания. Травма ноги (без перелома), связанная с ограниченной мобильностью ≥ 3 дней. Длительный авиаперелет. Воспалительные заболевания кишечника. Активная фаза аутоиммунного заболевания
Высокий риск (>8% рецидивов в год)		Активный онкологический процесс. Один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭО в отсутствие большого транзиторного или обратимого ФР. Антифосфолипидный синдром



британские рекомендации 2020 г. [20], рекомендации ESC 2019 г. [19], рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) от 2016 г. [21], российские рекомендации по ВТЭО от 2015 г. [22]. В связи с этим большинство экспертов выступают против тестирования на врожденные тромбофилии (молекулярно-генетическое исследование крови на полиморфизм генов врожденной тромбофилии) пациентов любого возраста, так как это приводит к необоснованному продлению АКТ и повышению геморрагических рисков [23].

Однако наличие врожденных дефицитов протеина С или протеина S, антитромбина III, гомозиготы по аномалии Лейдена или протромбина является показанием для терапии неопределенной продолжительности после первого эпизода ВТЭО, не связанного с большим обратимым ФР [19]. В российском документе по ВТЭ от 2015 г. дана такая же рекомендация, за исключением разделения по гомо- и гетерозиготному носительству [22].

Согласно данным Yong S.J. (2021), предиктором / фактором риска развития ПКС является наличие более 5 симптомов при поступлении пациента в стационар: исходная тяжесть инфекции, женский пол, высокие уровни D-димеров или СРБ в крови, лейкопения [11].

Профилактика ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА в амбулаторных условиях проводится только при сочетании перенесенной вирусной инфекции с дополнительными факторами риска тромбозов и тромбоэмболий. К таким факторам относятся: 1) возраст старше 70 лет; 2) сердечная/дыхательная недостаточность; 3) ожирение; 4) системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани; 5) продолжающийся прием гормональной заместительной терапии (ГЗТ), комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [12].

При прокоагуляционных изменениях гемостаза у тяжелых пациентов с неблагоприятной коморбидностью в дальнейшем необходима пролонгированная АКТ в профилактических дозах, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянтов по другим показаниям [12]. Назначаются эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки или ПОАК – высокоселективные прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки или прямой ингибитор тромбина – дабигатран 110 мг 2 раза в день. В отличие от НМГ/НФГ для реализации антикоагулянтного эффекта ПОАК не требуется наличия антитромбина III, что упрощает в ряде случаев лабораторный мониторинг свертывающей и противосвертывающей систем крови пациентов [12].

Широко используемая при амбулаторном лечении АКТ при ПКС, с учетом ее длительности, менее частый мониторинг клинико-лабораторной характеристики пациентов по сравнению со стационарным требуют обязательного учета имеющихся факторов риска развития геморрагического синдрома (табл. 4).

В табл. 5 показана балльная оценка риска геморрагических осложнений по шкале IMPROVE BLEED [14].

Вышесказанное определяет в каждом конкретном клиническом случае необходимость проведения тщательного анализа с учетом пользы и вреда при выборе тактики АКТ без развития серьезных геморрагических осложнений.

В ситуациях с одновременным риском развития и тромбоза, и геморрагического синдрома или при отсутствии клинических показаний для пролонгации терапии ПОАК в долгосрочной перспективе могут быть использованы эндотелий-корректоры

Таблица 4
Факторы геморрагического риска на фоне проводимой антикоагулянтной терапии [24]
Table 4
Haemorrhagic risk factors on the background of anticoagulant therapy [24]

Артериальная гипертензия, особенно в случае недостаточной медикаментозной коррекции
Хроническая болезнь почек с явлениями почечной недостаточности, заболевания печени с печеночной недостаточностью
Тромбоцитопения независимо от ее причины
Сахарный диабет
Прием препаратов ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных средств
Острые нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу в анамнезе
Злоупотребление алкоголем
Частые (> 2 раз в год) падения
Пациенты со злокачественными опухолями, получающие циторедуктивную терапию с потенциальной гематологической и органной токсичностью
Язвенные, эрозивные поражения желудка, кишечника
Наличие бронхоэктазов, полостей в легких

и антикоагулянты с альтернативными механизмами действия, не требующие контроля гипокоагуляции и имеющие низкий риск кровотечений (сулодексид) [25]. Сулодексид представляет собой естественную смесь 2 гликозаминогликанов: высокоподвижной гепариноподобной фракции (80%) и дерматансульфата (20%), входящих в состав гликокаликса, и занимает особое место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза [26].

Таблица 5
Модель оценки риска кровотечения IMPROVE BLEED
Table 5
IMPROVE BLEED bleeding risk assessment model

Факторы риска	Баллы
Активная язва желудка и 12-перстной кишки	4,5
Кровотечение < 3 месяцев до госпитализации* (ЖК, ИИ, прием НОАК)	4
Тромбоциты < 50×10 ⁹ /л (применение ацетилсалициловой кислоты и антагонистов P2Y1-рецепторов тромбоцитов)	4
Возраст > 85 лет	3,5
Печеночная недостаточность с уровнем ПВ > 1,5 ВГН	2,5
Тяжелая почечная недостаточность с рСКФ < 30 мл/мин	2,5
Госпитализация в ОРИТ	2,5
Наличие центрального катетера	2
Наличие ревматического или аутоиммунного заболевания	2
Рак активный	2
Возраст 40–84 года	1
Мужчины	1
рСКФ 30–59 мл/мин	1

Оценка: высокий риск ≥ 7 баллов, низкий риск < 7 баллов.



Механизм действия сулодексида обусловлен 2 основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к антитромбину III, а дерматановая – к кофактору II гепарина. Ангиопротекторное действие сулодексида при COVID-19 связано преимущественно с восстановлением гликокаликса – защитного барьера эндотелия, расположенного на его поверхности; восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда поверхности базальной мембраны сосудов, структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов. Улучшение целостности гликокаликса не только восстанавливает барьерную функцию эндотелия, но и позволяет эндотелиоцитам модулировать генерацию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α , а также подавлять ответ эндотелия на эти молекулы. Препарат также нормализует реологические свойства крови за счет снижения уровня триглицеридов [24–27].

После перорального применения в рекомендованной дозировке количество сулодексида и его производных после эффекта первого прохождения достаточно для индуцирования антитромбинового действия без влияния на параметры коагуляции, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, активированный фактор Ха, в связи с чем он имеет менее выраженное антикоагуляционное действие. Препарат может применяться на этапе реабилитации пациентов, имеющих риски геморрагических осложнений, для профилактики рецидива тромбозов и уменьшения риска развития фиброза легких [12, 19, 24].

Несмотря на учет рисков тромботических и геморрагических осложнений прием антикоагулянтов, особенно длительный, требует лабораторного контроля – мониторинга. Прежде всего, показано исследование общего анализа крови с подсчетом уровня тромбоцитов по Фонио, коагулограммы с исследованием растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), D-димеров. Хочется отметить, что чрезмерное внимание, уделяемое уровню D-димеров в крови, не совсем правильное. Высокие D-димеры характерны не только для случаев состоявшихся тромбозов, но и для выраженных воспалительных процессов. Если высокий уровень D-димеров не сопровождается лабораторными признаками ДВС-синдрома (например, высокий уровень РФМК или продуктов деградации фибриногена – ПДФ, снижение содержания фибриногена и т. д.), то он характеризует в большей мере степень выраженности воспалительного процесса, но не является критерием риска тромботических осложнений [24, 28, 29]. Повышение протромбинового времени и АЧТВ не относится к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов [12].

Клиническое значение при ПКС имеет совокупность признаков: повышение уровня D-димера в 3–4 раза и более возрастной нормы, удлинение протромбинового времени в сочетании со снижением протромбинового индекса (ПТИ) и значительным повышением фибриногена. При выявлении подобных изменений в ряде случаев при ПКС требуется госпитализация пациентов [12]. По мнению ряда авторов, унифицированную стратегию длительности АКТ при ПКС не следует использовать в случаях выявления гиперкоагуляционного состояния, повышения СРБ, D-димера, фибриногена, увеличения показателей теста генерации тромбина, увеличения плазменного уровня фактора VIII и фактора Виллебранда, фибрин-мономеров [24, 28–31].

Методы оценки лабораторных показателей, необходимых для использования в реальной клинической практике при проведении антитромботической терапии, представлены в сводной табл. 6.

Таблица 6
Лабораторное сопровождение антитромботической терапии
Table 6
Laboratory follow-up of antithrombotic therapy

Группа препаратов	Соответствие рекомендациям	Метод оценки
Антиагреганты	Возможно в отдельных группах	Функциональная активность тромбоцитов (агрегатометрия, проточная цитометрия, фармакогенетика)
Антикоагулянты		
НФГ	Обязательно	АЧТВ
НМГ	Возможно в отдельных группах	Анти-Ха-активность плазмы

Адекватность АКТ целесообразно оценивать не только по показателям коагулограммы, но и в ряде случаев на основании теста «Тромбодинамика». Данная методика была разработана российскими учеными под руководством профессора Ф. Атауллаханова в 1994 г. [32] и представлена для исследования системы свертывания крови компанией «ГемаКор» в 2012 г. Важно то, что этот метод исследования пространственной динамики свертывания крови позволяет оценивать как гипо-, так и гиперкоагуляционные состояния [32, 33].

Метод «Тромбодинамика» позволяет оценивать качество функционирования как отдельных составляющих системы гемостаза, так и всей системы плазменного гемостаза в целом. В ходе выполнения теста воссоздаются оба процесса, происходящих в организме, – активация свертывающей системы в месте повреждения эндотелия и дальнейшее распространение процесса свертывания в пространстве. Цифровая камера прибора следит во времени за формированием фибринового сгустка в кювете, где происходит имитация повреждения стенки сосуда. Таким образом, «Тромбодинамика» позволяет оценивать роль сосудистой стенки, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания крови при образовании тромба. Выраженные нарушения, фиксируемые методом «Тромбодинамика», позволяют проводить оценку адекватности терапии антикоагулянтами (как прямыми, так и непрямыми) [32, 33].

У пациентов с отягощенным тромботическим анамнезом, личным (наличие ранее перенесенных тромбозов) или семейным (наличие тромботических эпизодов у кровных родственников в молодом возрасте), необходимо выявлять врожденные и приобретенные нарушения системы гемостаза, учитывая крайне высокий риск развития у них жизнеугрожающих тромботических осложнений на фоне вирусной инфекции COVID-19.

В частности, гипергомоцистеинемия, которая может быть как приобретенной, так и генетически обусловленной, усугубляется и при SARS-CoV2-инфекции и может быть важным фактором тромбозов, инфарктов, инсультов. В настоящее время изучается возможная связь между дефицитом фолиевой кислоты, витамина В₁₂, гипергомоцистеинемией и развитием ССС при COVID-19 [12, 28].

В рутинной клинической практике для диагностики дефицита естественных антикоагулянтов проводят иммунологический (уровень антигена) и/или коагулологический анализы с использованием метода хромогенного субстрата по определению содержания и активности протеинов С (ПрС) и S (ПрS), антитромбина III (АТ III). При этом необходимо учитывать, что в остром периоде тромбозов могут отмечаться



значительные колебания уровней ПрС, ПрS и АТ III, связанные с потреблением этих факторов. Проведение тестирования в этом периоде нецелесообразно, так как невозможно адекватно интерпретировать полученные результаты. На результаты тестов существенное влияние оказывает также АКТ [23].

Исходя из существующих ограничений диагностических тестов, предлагается двухступенчатый алгоритм тестирования пациентов с тромбозами. Первый этап на фоне приема антикоагулянтов – генетические тесты (Лейденовская мутация и полиморфизм G20210A гена протромбина) и тестирование на АФС: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину. На втором этапе при отмене антикоагулянтов проводится оценка активности/уровней АТ III, ПрС и ПрS. Проводить второй этап тестирования нецелесообразно ранее 3 месяцев после эпизода тромбоза [23].

Итак, COVID-19 сопровождается гемофагоцитарным синдромом с выраженными нарушениями цитокинового каскада, влекущими за собой значительные нарушения гемостаза, высокую вероятность развития тромботических осложнений с высокой летальностью не только в остром периоде [34], но и при затяжном течении заболевания. При наличии или отсутствии факторов риска в регламентирующих документах даны рекомендации по тактике антитромботической терапии. Однако отсутствие больших тромбоземболических событий после COVID-19 не исключает текущий процесс на уровне эндотелия и микрососудистого русла с эндотелиопатией, микротромбозами и нарушениями тканевой перфузии, в связи с чем актуальна персонифицированная тактика антитромботической терапии для различных групп пациентов. Пандемия COVID-19 и возможные в будущем подобные массовые тяжелые инфекционные заболевания делают чрезвычайно важной настороженность врачей в плане выявления нарушений системы гемостаза с учетом факторов риска тромботических и геморрагических осложнений, обусловленных врожденными особенностями пациента и имеющимися фоновыми патологическими состояниями, с целью предупреждения их развития.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. Working paper. MedRxiv. 2020 October 21.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020. NICE. Accessed 30 Jan. 2021.
3. WHO. 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
4. Wise J. Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation. *BMJ*. 2021;372:n405. doi: 10.1136/bmj.n405
5. Official updated Russian-language online version of ICD-10 Archived 5 August 2021 at the Wayback Machine.
6. Centers for Disease Control and Prevention) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19. Your Health. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/index.html> (assessed August 10, 2021).
7. Domingo P, et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*. 2020 Aug;58:102887.
8. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., Williams T., Gokhale K. M., Tavernier T., Chandan J. S., Brown K., Simms-Williams N., Shah A. D., Singh M., Kidy F., Okoth K., Hotham R., Bashir N., Cockburn N., Lee S. I., Turner G. M., Gkoutos G. V., Aiyegbusi O. L., McMullan C., Denniston A. K., Sapay E., Lord J. M., Wraith D. C., Leggett E., Iles C., Marshall T., Price M. J., Marwaha S., Davies E. H., Jackson L. J., Matthews K. L., Camaradou J., Calvert M., Haroon S. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*. 2022 August;28(8):1706–1714. doi:10.1038/s41591-022-01909-w. PMID 35879616
9. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASCorigins and therapeutic implications. *Biochem J*. 2022 Feb 17;479(4):537–559.
10. Grobbelaar LM, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci Rep*. 2021 Aug 27;41(8):BSR20210611.

11. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737–754.
12. Ministry of Health. Temporary guidelines prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022).
13. Patell R., Bogue Th., Koshy A., Braid P., et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020.
14. Clinical protocol for diagnosis and treatment. Condition after COVID-19 (Postcovidal syndrome) in adults MH of the Republic of Kazakhstan. 30.01.23.
15. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Epub*. 2020 Jan 30.
16. Waqar Shah, Toby Hillman, E Diane Playford, Lyth Hishmeh. Guidelines Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n1
17. Agreed position of the experts of the Eurasian Association of Therapists on Some new mechanisms of COVID-1 pathogenesis 9: focus on haemostasis, haemotransfusion issues and blood gas transport system. *Cardiology*. 2020;60(6). doi:10.18087/cardio.2020.5.n1132
18. Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST), National Scientific Society of Infectious Diseases (NSID). Union of Rehabilitation Therapists of Russia. Features of the course of Long-COVID-infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Methodological recommendations (approved at the XVI National Congress of Therapists 18.11.2021. *Therapia*. 2022;(1 suppl.):1–147.
19. Konstantinides SV, Meyer G Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41:543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
20. *Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 26. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>. PMID:32374563
21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest*. 2016 Oct;150(4):988]. *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026
22. Bokeriya LA, Zatevahnin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical recommendations on diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (TEC). *Phlebology*. 2015;4(2):1–52.
23. Zotova I.V., Zatejshchikov D.A. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolic complications: testing rules in clinical practice. *Russian cardiology journal*. 2020;25(35):4024. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4024
24. MCSST recommendations on diagnosis and intensive therapy of disseminated intravascular coagulation syndrome in viral lung lesions. Vorob'ev P.A., Elykomova V.A., editors. *Challenges of standardisation in healthcare*. 2020;5–6. doi: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
25. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(12):2646–2655.
26. Mannello F., Ligi D., Canale M. and Raffetto J. Sulodexide Down-Regulates the Release of Cytokines, Chemokines and Leukocyte Colony Stimulating Factors from Human Macrophages: Role of Glycosaminoglycans in Inflammatory Pathways of Chronic Venous. *Current Vascular Pharmacology*. 2014;12(1):173–185.
27. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Journal of the International Union of Angiology*. 2020 March. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6]
28. Momot A.P., Cyvkina L.P., Taranenko I.A., et al. Current methods of recognising thrombotic readiness status. Momot A.P., editor. Barnaul : Izd-vo Alt. un-ta; 2011. 138 p.
29. Vorob'ev A.I., Vasil'ev S.A., Gorodeckij V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremeneckaya O.S., SHklovskij-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy. *Haematology and transfusiology*. 2016;61(3):116–122.
30. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M., et al. COVID-19 – A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;31:1–5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005
31. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 August 10. doi:10.1111/jth.15490
32. Ataullahanov F.I., Volkova R.I., Guriya G.T. Spatial aspects of blood clotting. Growth of clots in vitro. *Biophysics*. 1995;40(6):1320–1328.
33. Ataullahanov F.I., Balandina A.N., Vardanyan N.M., et al. *Application of the thrombodynamics test to assess the state of the haemostasis system*. M.: Perviy Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.M. Sechenova; 2015. 72 p.
34. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonology*. 2020;30(5):645–657. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657