

Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19

Т.М. Решетняк^{1,2}, Ф.А. Чельдиева^{1,2}, А.М. Лиля^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]t_reshetnyak@yahoo.com

Аннотация

Приведен обзор основных нарушений свертывания крови при коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), которая связана с несколькими гематологическими изменениями. У пациентов с COVID-19 наблюдаются два типичных нарушения гемостаза – это повышенный уровень D-димера и умеренная тромбоцитопения, которые зарегистрированы в более чем 40% случаев. Другие аномалии гемостаза, часто сообщаемые при COVID-19, включали пролонгированное протромбиновое время (ПВ), выраженное также как международное нормализованное отношение, пролонгированное тромбиновое время и активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), которые являлись типичными острофазовыми реакциями. Пролонгация АЧТВ, ПВ и тромбоцитопения встречаются часто, особенно у пациентов с тяжелым клиническим течением. Высказано предположение, что повышенная концентрация D-димера и удлинение ПВ, АЧТВ связаны с более высокой смертностью у пациентов с COVID-19. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови наблюдается чаще всего в тяжелых случаях COVID-19 (около 2% всех госпитализированных пациентов) и свидетельствует о плохом прогнозе, т.е. о 90% летальности. Остается неясным, может ли SARS-CoV-2 индуцировать антифосфолипидные антитела. Повышенную частоту положительных волчаночных антикоагулянтов наблюдали у пациентов с COVID-19, можно предположить, что все пациенты с COVID-19, у которых обнаружены антифосфолипидные антитела, должны находиться под пристальным наблюдением и получать тромбопрофилактику даже без каких-либо тромбозов в анамнезе.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), нарушение гемостаза, антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, тромбозы, антикоагулянты

Для цитирования: Решетняк Т.М., Чельдиева Ф.А., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 35–42. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200607

Review

Hemostasis disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19

Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Fariza A. Chel'dieva^{1,2}, Aleksandr M. Lila^{1,2}, Evgenii L. Nasonov^{1,3}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]t_reshetnyak@yahoo.com

Abstract

The article provides an overview of main blood clotting disorders in coronavirus infection 2019 (COVID-19), which is associated with several hematological changes. Patients with COVID-19 develop typically two hemostasis disorders – an increased D-dimer levels and moderate thrombocytopenia, which occur in more than 40% of cases. Other hemostasis abnormalities, which are frequently reported in COVID-19, included prolonged prothrombin time (PT), also expressed as international normalized ratio, prolonged thrombin time, and activated partial thromboplastin time (APTT), which were typical acute phase reactions. Prolonged APTT or PT, and thrombocytopenia are common, especially in patients with severe clinical course. It has been hypothesized that increased D-dimer concentration and prolongation of PT, APTT are associated with higher mortality in patients with COVID-19. Disseminated intravascular coagulation occurs most often in severe cases of COVID-19 (about 2% of all hospitalized patients) and indicates a poor prognosis, i.e. about 90% mortality. It remains unclear whether SARS-CoV-2 can induce antiphospholipid antibodies. An increased incidence of positive lupus anticoagulants was observed in patients with COVID-19, it can be assumed that all patients with COVID-19 in whom antiphospholipid antibodies are revealed should be monitored and receive thromboprophylaxis even with no history of thromboembolism.

Keywords: coronavirus infection (COVID-19), hemostasis disorder, antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, thrombosis, anticoagulants

For citation: Reshetnyak TM, Chel'dieva FA, Lila AM, Nasonov EL. Hemostasis disorders, thrombosis, antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 35–42. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200607

Активации свертывания крови

К настоящему времени ясно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может привести к системной активации свертывания крови и тромботическим осложнениям [1–5]. Хотя большинство больных COVID-19 преимущественно имеют поражение дыхательной системы, растет доля пациентов с прогрессирующим до более тяжелых проявлений с развитием системного заболевания, характеризующихся резистентностью к лечению гипертермии, острым повреждением легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шоком и полиорганной недостаточностью и с существенным ростом смертности [6]. COVID-19, возбудителем которого является β-коронавирус SARS-CoV-2, представляет собой большой вызов как для врачей, так и пациентов, которые входят в группы риска тяжелого течения этой инфекции. Многие ревматологические болезни являются моделью

различных патологических состояний человека, это прежде всего модели воспаления, аутоиммунных нарушений, фиброобразования органов, антигелоиндуцированных нарушений свертывания крови. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют нарушения в системе свертывания крови, которые имитируют другие системные нарушения коагулопатии, связанные с тяжелыми инфекциями, например, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) [7] или тромботическая микроангиопатия (ТМА), но COVID-19 отличается от этих состояний [6]. Система гемостаза, воспаление и врожденный иммунитет имеют общее эволюционное происхождение, что объясняет патогенетические аспекты взаимосвязи воспаления и нарушений в системе гемостаза [8–12]. Непрерывная активация эндотелия при хроническом воспалении приводит к патологическим последствиям [11]. Кроме того, актуальность выявления нарушений свертывания крови

при COVID-19 становится все более очевидной из-за того, что у доли пациентов с тяжелой формой COVID-19 развиваются иногда нераспознанные венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения [13]. Наиболее типичная «находка» у пациентов с COVID-19 и коагулопатией – это повышенный уровень **D-димера** (продукт распада фибрина после разрушения тромба), относительно скромное снижение уровня тромбоцитов в периферической крови и удлинение протромбинового времени (ПВ). В когорте 1099 пациентов с COVID-19 из Китая повышенный D-димер (>0,5 мг/л) обнаружили у 260 (46%) из 560 пациентов [14]. В другом исследовании у 183 пациентов с COVID-19 в Китае средний уровень D-димера у умерших составил 2,12 мг/л (диапазон 0,77–5,27) по сравнению с концентрацией 0,61 мг/л (0,35–1,29) у выживших [15]. Еще одно исследование показало, что пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии (ОИТ), имели более высокие медианные концентрации D-димеров (2,4 мг/л [0,6–14,4]), чем те, которые не находились в ОИТ (0,5 мг/л [0,3–0,8]) [16]. Показано, что повышение D-димера на 1 мг/л при поступлении в стационар ассоциировалось с увеличением смертности в 18 раз (95% ДИ 2,6–128,6; $p=0,0033$) [17]. Ранее предполагаемое развитие ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19 в настоящее время у всех пациентов не подтверждается, и скорее он имеет место при присоединении сепсиса. ДВС-синдром характеризуется коагулопатией потребления, у большинства пациентов с COVID-19, несмотря на наличие коагулопатии, это не коагулопатия потребления, а коагулопатия гиперкоагуляции. **ПВ** у пациентов с тяжелым течением COVID-19 умеренно пролонгированное (15,6 с, 14,4–16,3) у умерших пациентов по сравнению с выжившими (13,6 с, 13,0–14,3) [17]. Эти изменения могут остаться незамеченными, когда ПВ выражается как международное нормализованное отношение (МНО). Ранее ряд исследований акцентировал внимание на выраженной **тромбоцитопении** при COVID-19 [18]. В настоящее время отмечено, что у пациентов с COVID-19 только около 5% пациентов имели снижение тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [14, 16]. Однако склонность к тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) выявлялась в 70–95% случаев. Тромбоцитопения не являлась значимым предиктором прогрессирования заболевания или неблагоприятного исхода при COVID-19 [19]. **Фибриноген** – один из скрининговых показателей свертывания крови. Средние концентрации фибриногена у пациентов с COVID-19 находились на верхних границах нормы, предположительно как острофазовые белки. Однако внезапное снижение концентрации фибриногена в плазме крови до 1,0 г/л наблюдали незадолго до смерти у некоторых пациентов с COVID-19 в Китае [15]. В связи с применением гепаринов в лечении гиперкоагуляции при COVID-19 плазменная концентрация антитромбина III (АТ III) имеет значение, особенно при резистентности к терапии этими препаратами. Уровень АТ III ниже при COVID-19 у невыживших, чем у выживших (84% от нормы у невыживших против 91% у выживших); но его концентрация редко падала ниже 80% от нормы, что еще раз подчеркивает отсутствие у большинства пациентов коагулопатии потребления. Сочетание тромбоцитопении, пролонгированного ПВ и увеличения D-димера свидетельствуют о ДВС-синдроме, хотя картина при COVID-19 отчетливо отличается от ДВС-синдрома при сепсисе [20]. При сепсисе обычно наблюдается выраженная тромбоцитопения, а концентрации D-димера не достигают таких высоких значений, как у пациентов с COVID-19.

Другие лабораторные аномалии при COVID-19, которые, возможно, имеют отношение к коагулопатии, – это повышение уровня **лактатдегидрогеназы**, а также у некоторых пациентов высокие концентрации **ферритина** схожи с результатами исследования при ТМА [17]. Данные аутопсии у пациентов с COVID-19 выявляли типичные результаты

микрососудистых тромботических отложений, богатых тромбоцитами, в мелких сосудах легких и других органах. Но при этом не наблюдали никаких признаков гемолиза или наличия шистоцитов (фрагментированных эритроцитов), и число тромбоцитов превышало значения, которых следовало бы ожидать в случае ТМА. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коагулопатия, связанная с COVID-19, представляет собой сочетание «неявного» ДВС-синдрома и локализованной легочной недостаточности в виде ТМА, которая может иметь существенное влияние на органную дисфункцию у большинства тяжелобольных пациентов.

Тяжелый COVID-19 также ассоциируется с повышением концентрации **провоспалительных цитокинов**, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкины (ИЛ), включая ИЛ-1 и ИЛ-6 [16]. ИЛ-6 может индуцировать экспрессию тканевого фактора на мононуклеарных клетках, которые впоследствии инициируют активацию свертывания крови и выработку тромбина. Фактор некроза опухоли α и ИЛ-1 являются основными медиаторами, приводящими к подавлению эндотелиальных антикоагулянтных путей. В группе пациентов с тяжелым COVID-19 выявлялся «цитокиновый штормовый профиль», характеризующийся высокими концентрациями провоспалительных цитокинов и хемокинов [21].

Активация фибринолитической системы

Коронавирусные инфекции также связаны с активацией фибринолитической системы. Исследования активатора плазминогена урокиназного типа у нокаутированных мышей отметили управляемый фибринолиз, стимулируемый урокиназой и являющийся важным фактором летальности. Кроме того, плазменные концентрации активатора плазминогена тканевого типа в 6 раз выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем у пациентов без инфекции (с аппендицитом) [6]. Вызванное воспалением повреждение эндотелиальных клеток может привести к массивному высвобождению активаторов плазминогена, которые могли бы объяснять высокие концентрации D-димера и продукты деградации фибрина у пациентов с тяжелой формой COVID-19. ТМА обычно вызывается патологически усиленным взаимодействием тромбоцитов со стенкой сосуда благодаря сверхбольшим мультимерам **фактора фон Виллебранда**. Эти мультимеры высвобождаются из активированных клеток эндотелия и в норме расщепляются ADAMTS-13 (металлопротеиназа, расщепляющая молекулу фактора фон Виллебранда). Взаимодействие фактора фон Виллебранда и тромбоцитов может привести к тромбоцитопении и микрососудистому тромбозу, что часто наблюдается при воспалительных заболеваниях. При остром и хроническом воспалении снижается уровень фермента ADAMTS-13 [22, 23]. Таким образом, фактор фон Виллебранда и ADAMTS-13 могут использоваться в качестве маркеров воспаления. Прерывание взаимодействия фактора фон Виллебранда с тромбоцитами и лейкоцитами посредством фермента ADAMTS-13 может подавлять воспаление. В настоящее время нет данных о концентрациях ADAMTS-13 у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19.

Таким образом, на сегодня отмечается, что коагуляционные изменения, связанные с COVID-19, предполагают наличие гиперкоагуляционного состояния, увеличивающего риск **тромбоэмболических осложнений**. Имобилизация и наличие других известных факторов риска тромбоза могут увеличить риск его развития. Начальные когортные исследования показывают, что частота тромбоэмболических осложнений у пациентов при COVID-19 составляет 35–45% [24]. Голландские исследователи проанализировали частоту тромбозов у 184 пациентов ОИТ в трех академических клиниках с доказанной пневмонией COVID-19, из которых 23 (13%) умерли, 22 (12%) выписаны и 139 (76%) все еще находились в ОИТ на 5 апреля 2020 г. Все пациенты получали стандартные дозы тромбопрофилактики. Совокупная

частота встречаемости тромбоэмболических исходов составила 31% (95% доверительный интервал – ДИ 20–41), из них подтвержденные венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭ) регистрировались в 27% случаев (95% ДИ 17–37%) и артериальные тромбоэмболические события – в 3,7% случаев (95% ДИ 0–8,2%). Тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – самые частые тромбоэмболические осложнения (81%) [24]. Возраст и коагулопатия, определяемая как спонтанное удлинение ПВ более 3 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) более 5 с – **независимые предикторы тромбоэмболических осложнений при COVID-19.** Авторы подчеркивают слабые стороны своего исследования – часть пациентов еще находилась на госпитализации, и трудность в диагностике тромбозов у интубированных пациентов. Тем не менее, несмотря на высокую частоту тромбоэмболических осложнений, авторы подчеркнули отсутствие в их наблюдении пациентов с ДВС. Исходя из результатов исследования, авторы приходят к заключению о необходимости строго применять фармакологическую профилактику тромбозов у всех пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, и настоятельно рекомендовать увеличение профилактических доз антикоагулянтов (например, надропарин вместо 40 мг 1 раз в сутки вводить 40 мг 2 раза в сутки) даже при отсутствии рандомизированных доказательств [19, 24].

Удлинение фосфолипидзависимых тестов свертывания крови входит в методику определения **волчаночного антикоагулянта (ВА)**, который является одним из серологических маркеров **антифосфолипидного синдрома (АФС)** [25–27]. АФС характеризуется тромбозами сосудов любой локализации и калибра, акушерской патологией при наличии антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови [25–27]. Лабораторные критерии АФС по классификационным критериям 2006 г. [25]:

- ВА, обнаруженный 2 раза или более, с промежутком между исследованиями не менее 12 нед, с помощью комплекса из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов в соответствии с требованиями Международного общества изучения тромбозов и гемостаза (ISTH);
- антитела к кардиолипину (аКЛ) классов иммуноглобулина (Ig)G и/или IgM в сыворотке или плазме в среднем или высоком титре (>40 GPL или MPL, или более 99-го перцентиля здоровой популяции), обнаруженные 2 раза и более через не менее чем через 12 нед, выявленные с помощью стандартизованной тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА);
- антитела к $\beta 2$ -гликопротеину классов IgG и/или IgM (анти- $\beta 2$ ГП1) в сыворотке или плазме в уровнях более 99-го перцентиля здоровой популяции, выявленные дважды с помощью стандартизованной ИФА-тест-системы с промежутком времени не менее 12 нед.

Этот симптомокомплекс может встречаться на фоне любого заболевания, чаще на фоне аутоиммунных, из которых наибольшая частота приходится на системную красную волчанку, а также при отсутствии другой патологии, именуемой первичным АФС. Небольшой процент (менее 1%) пациентов с АФС могут развить полиорганную жизнеугрожающую симптоматику, этот вариант АФС диагностируется как катастрофический (КАФС). ТМА, проявляющаяся множественными тромбозами в микроциркуляторном русле за короткий период времени, сопровождается развитием системного воспалительного ответа и выявляется у пациентов с КАФС [24]. ТМА может быть проявлением **генерализованного волчаночного васкулита**, а также васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [28, 29].

Связь между выработкой аФЛ и инфекцией COVID-19 остается в поле зрения исследователей [30–34]. Показано различие в связывании с кофактором «патогенных» аФЛ, выявляемых у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и у пациентов с различными инфекциями. Так, в одной из работ по исследованию аФЛ у пациентов с хроническим гепатитом С аКЛ выявлялись у 23% в среднем в низкопози-

тивных уровнях по сравнению с 3,5% в контрольной группе, но все отрицательны по анти- $\beta 2$ ГП1 и антителам к протромбину [35]. Последующие исследования предположили, что случайная иммунизация в течение субклинической инфекции вирусными или бактериальными протеинами может предрасполагать выработку аутоантител [36, 37]. Высказано предположение, что COVID-19 может стимулировать выработку аФЛ [32] в качестве механизма развития ишемического инсульта, хотя постинфекционные аФЛ обычно проходящи и не связаны с тромбозом. В самом начале пандемии приводили довольно спорные описания 3 пациентов (65, 69 и 70 лет) с COVID-19, находившихся в больнице Медицинского колледжа Пекинского союза в китайско-французском новом городском филиале Тунцзи в Ухане с ОРДС на фоне SARS-CoV-2, подтвержденного исследованием полимеразной цепной реакции [32]. У всех 3 пациентов в анамнезе гипертонзия, у 2 – сахарный диабет, инсульт в анамнезе – у 2 из них, при этом у 1 – с назофарингеальной карциномой. У 1 из пациентов при осмотре – признаки ишемии обеих нижних конечностей, а также II и III пальцев левой руки. Компьютерная томография головного мозга показала двусторонние инфаркты в области нескольких церебральных сосудов. Изменения в анализах у всех включали лейкоцитоз, удлинение ПВ, АЧТВ, высокий уровень фибриногена крови и D-димера. Впоследствии серологическое исследование показало наличие IgA-aKЛ, а также IgG- и IgA-анти- $\beta 2$ ГП1. Наличие этих антител в возрасте старше 60 лет у пациентов с коморбидными заболеваниями вряд ли стало причиной тромбоэмболических осложнений, которые могли развиться в результате мультифокального тромбоза у пациентов в критическом состоянии из-за ДВС-синдрома, гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и ТМА [32]. R. Veugouti и соавт. [38] привели демографические, клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики 6 последовательных пациентов, оцененных за период с 1 по 16 апреля 2020 г. в Лондоне, с острым ишемическим инсультом и достоверным COVID-19. У 3 пациентов – множественные инфаркты, у 3 – одновременно венозный тромбоз, а у 2 – ишемические инсульты, несмотря на терапевтическую антикоагулянтную терапию. У всех пациентов наблюдали окклюзию крупных сосудов, у 3 из них – в нескольких локализациях. У 2 пациентов 1 рецидивирующий инсульт и 1 начальный ишемический инсульт соответственно произошли, несмотря на терапевтическую антикоагулянтную терапию. У 5 пациентов – очень высокий уровень D-димера (>7000 мкг/л), существенно выше среднего уровня, зарегистрированного при COVID-19 (900 мкг/л); у 1 из них D-димер оставался высоким (1080 мкг/л) после внутривенного тромболитика. У 5 из 6 пациентов ишемический инсульт произошел через 8–24 дня после появления симптомов COVID-19, а у 1 пациента – во время пресимптомной фазы, что позволяет предположить, что связанный с COVID-19 ишемический инсульт может возникать как на ранних, так и на более поздних стадиях заболевания. У 5 из 6 пациентов выявлялся ВА в сочетании с другими аФЛ: у 1 – средний уровень IgM-aKЛ, низкий уровень IgG- и средний уровень IgM-анти- $\beta 2$ ГП1. Авторы предполагают, что скрининг на аФЛ может быть целесообразным у пациентов с ишемическим инсультом, ассоциированным с COVID-19, хотя их патогенетическая значимость остается неопределенной. Все представленные пациенты опять-таки имели повышенные уровни ферритина и лактатдегидрогеназы, оба зарегистрированы при тяжелом COVID-19 [13]. У всех 6 пациентов присутствовали конкурирующие факторы риска сосудистых осложнений, 4 из 6 имели артериальную гипертонзию, а 2 – фибрилляцию предсердий.

Имеющаяся до сих пор информация об аФЛ у пациентов с SARS-CoV-2 интересна, она противоречива в отношении значимости аФЛ, а также часто неполная для диагностики достоверного АФС. В большинстве работ у пациентов с аФЛ только одна точка измерения без последующего подтвержде-

ния по крайней мере через 3 мес, как определено в лабораторных критериях АФС [39]. У пациентов с критическими заболеваниями и различными инфекциями аФЛ могут быть преходящими [37]. Наличие этих антител в подобных случаях редко может привести к тромбозам, которые трудно поддаются лечению и необходимо дифференцировать от других причин тромбоза у тяжелобольных. Для изучения роли аФЛ у пациентов с SARS-CoV-2 важно соблюдение всех критериальных рекомендаций по аФЛ, включая ВА, аКЛ и анти-β2ГП1, последние – с их изотипом и уровнями. Эта информация часто отсутствует в опубликованных работах. Измерение ВА, аКЛ и анти-β2ГП1 позволяет составить профили антител, которые помогают идентифицировать пациентов в группы риска тромбоза [37]. Роль IgM-аФЛ обсуждалась на основе менее сильной ассоциации с тромбозом по сравнению с IgG [40, 41]. Проиллюстрировали, что IgM не является независимым фактором риска тромбоза, но наличие IgM-аКЛ и анти-β2ГП1 с ВА и IgG-аКЛ и IgG-анти-β2ГП1 увеличило риск тромбоза, предполагая, что тестирование на IgM может быть полезно для улучшения стратификации тромботического риска [41]. С-реактивный белок (СРБ) может связывать фосфолипиды, и поэтому очень высокие уровни СРБ, которые выявляются у пациентов с COVID-19, могут приводить к ложноположительным результатам при использовании функциональных тестов на ВА, напротив, очень высокие уровни фактора VIII и фибриногена могут привести к ложноотрицательному функциональному тестированию ВА [42]. Таким образом, интерпретация теста ВА у критически больных пациентов с COVID-19 может оказаться сложной задачей. Поэтому в методологическом плане представляются интересными результаты К. Devreese и соавт. [43]. Заключение о позитивности ВА основано на тестах в скрининге, смешивании и подтверждении, оно сформулировано для каждой тест-системы вместе с окончательным выводом о положительности или отрицательности для ВА. Это важно для проверки уровня СРБ, чтобы избежать ложноположительных результатов, если только система АЧТВ положительна, так как тест-система на основе АЧТВ склонна к вмешательствам со стороны СРБ [44, 45]. Применяли трехэтапную процедуру исследования ВА, в которой нефракционированный гепарин (НФГ) не приводит к ложноположительному ВА, в то время как эноксапарин вызывает ложноположительный ВА на основе АЧТВ. При наличии супратерапевтических уровней анти-Ха-активности, превышающих гепариннейтрализующие возможности реагентов [46, 47], в каждом образце авторы проверяли уровень анти-Ха, чтобы избежать ложных результатов ВА. В исследование включен 31 пациент с подтвержденным COVID-19, госпитализированный в ОИТ. Из них 8 пациентов отрицательны по всем серологическим маркерам АФС (ВА, IgG- и IgM-аКЛ, IgG- и IgM-анти-β2ГП1), 16 пациентов имели только ВА-позитивность, 2 – с тройной позитивностью, 1 – с аКЛ и 3 – с IgG-аКЛ и ВА. Из 9 пациентов 7 с тромбозом имели по крайней мере один из аФЛ. Из 22 пациентов без тромбоза 16 – аФЛ-положительные, среди них 2 – с тройной позитивностью. Из 10 пациентов с ВА при повторном исследовании 9 – отрицательные, так же как среди них и пациент с ранее двойной позитивностью по аФЛ. У 7 пациентов выявлялись антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин – анти-ФС/ПТ (у 3 – IgG-анти-ФС/ПТ и у 4 – IgM-анти-ФС/ПТ) совместно с ВА и у 3 – с IgA-аКЛ и IgA-анти-β2ГП1, тромбоз регистрировался у 2 из 7. Результаты исследования, по мнению авторов, подтверждают частую единичную ВА-позитивность во время острой фазы, наблюдаемую при инфекции COVID-19, однако явно не связанную с тромботическими осложнениями. Тройная позитивность по аФЛ и высокие уровни аКЛ/анти-β2ГП1 встречаются редко. Повторное тестирование показывает, что аФЛ в основном являются преходящими при инфекции COVID-19. В еще одно исследование включены 25 пациентов с подтвержденной инфекцией

SARS-CoV-2, находившихся в ОИТ, требующих экстракорпоральной мембранной оксигенации и получавших НФГ в терапевтических дозах. ВА, аКЛ, анти-β2ГП1 и суммарные аФЛ регистрировались у 23 (92%), 13 (52%), 3 (12%) и 18 (72%) пациентов соответственно. С учетом сочетания ВА, IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-анти-β2ГП1 8 (32%) пациентов имели единичную аФЛ-позитивность, 13 (52%) – двойную позитивность, 3 (12%) – тройную позитивность и только 1 (4%) – отрицательный по всем аФЛ [31]. Массивная ТЭЛА диагностирована у 6 из 24 пациентов, которые имели аФЛ.

Исследование М. Xiao и соавт. [34] проведено с целью определения распространенности и характеристик аФЛ у пациентов с COVID-19. Сыворотки, собранные от 66 пациентов с COVID-19 в критическом состоянии и 13 пациентов COVID-19 не в критическом состоянии, протестировали методом хемилюминесцентного иммуноанализа (ХМА) на наличие аКЛ, анти-β2ГП1 (IgG, IgM и IgA), а также IgG-анти-β2ГП1 домена 1. IgM- и IgG-анти-ФС/ПТ-антитела исследованы в сыворотке крови методом ИФА. У 31 (47%) из 66 пациентов с COVID-19, находившихся в критическом состоянии, выявлялись аФЛ, и ни у кого из тех, кто находился в критическом состоянии. IgA-анти-β2ГП1 – наиболее часто выявляемые у пациентов с COVID-19, присутствовали у 28,8% (19 из 66) критически больных пациентов, следующие по частоте – IgA-анти-КЛ: у 25,8% (17 из 66) и анти-β2ГП1 домена 1: у 18,2% (12 из 66). Наиболее распространенный профиль – антител IgA-анти-β2ГП1+IgA-аКЛ, у 22,7% (15 из 66), затем – IgA-анти-β2ГП1+IgA-аКЛ+IgG-анти-β2ГП1 – у 15,2% (10 из 66). ВА выявлялся у 2 из 66 пациентов. Отмечено, 10 из 31 аФЛ-положительного пациента были отрицательными в ранний момент времени и стали положительными в более поздний период. Анализ этих пациентов показал, что аФЛ появились примерно через 35–39 дней после начала заболевания. Динамический анализ аФЛ выявил 4 паттерна, основанного на постоянстве или преходящем их появлении. Пациенты с множественными аФЛ имели значительно более высокую частоту церебрального инфаркта по сравнению с аФЛ отрицательными ($p=0,023$). Полученные результаты позволили сделать заключение, что аФЛ распространены у критически больных пациентов с COVID-19. Повторное тестирование, демонстрирующее средние и высокие аФЛ и количество типов аФЛ, может помочь в выявлении пациентов, подверженных риску развития инфаркта мозга. Динамическое исследование во времени показало, что аФЛ могут быть преходящими и исчезать в течение нескольких недель, но у генетически предрасположенных пациентов COVID-19 может спровоцировать развитие аутоиммунного состояния, подобного АФС, называемого «COVID-19-индуцированный АФС-подобный синдром». Долгосрочное наблюдение за пациентами с COVID-19 и аФЛ, а также пациентами, перенесшими тромбозы, имело бы большое значение для понимания патогенеза этого нового коронавируса и значимости аФЛ в развитии клинической симптоматики. Хотя приведенные данные обнадеживают в отношении значимости аФЛ, они ограничены, а их интерпретация остается спорной, и некоторые исследователи предполагают важную роль аФЛ у пациентов с COVID-19 [32], в то время как другие не предполагают связи между аФЛ и тромботическими осложнениями при COVID-19 [48]. Антигенная специфичность аФЛ имеет значение в патогенности аФЛ.

В работе М. Borghi и соавт. [49] оценили распространенность и клиническую ассоциацию аФЛ у пациентов с COVID-19, а также охарактеризовали эпитопную специфичность анти-β2ГП1 при COVID-19 по сравнению с этими антителами при АФС. Методы ИФА и ХМА использовали для тестирования 122 сывороток пациентов, страдающих тяжелой формой COVID-19, из двух крупных центров в Ломбардии. Из них у 16 – тромбозы. Группой сравнения являлись 87 пациентов с достоверным АФС, у которых исследованы

IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-анти-β2ГП1. IgG/IgA/IgM-анти-β2ГП1 наиболее частые – у 15,6/6,6/9,0% пациентов соответственно, а IgG/IgM-аКЛ обнаружили у 5,7/6,6% соответственно с помощью ИФА. Эти уровни были сопоставимы методом ХМА. IgG/IgM-анти-ФС/ПТ выявили в 2,5 и 9,8% случаев методом ИФА. Никакой связи между тромбозом и аФЛ не выявлено. Для характеристики эпитопной специфичности 58 сывороток также протестировали на пластинах с покрытием D1 и D4–D5. Реактивность против домена 1 и 4–5 в анти-β2ГП1 составила 5,2% (3/58) для каждого домена и не коррелировала ни с наличием аКЛ, ни с анти-β2ГП1, ни с тромбозом. Ни одна из сывороток не являлась положительной для обоих доменов, и все они демонстрировали слабую реактивность без ассоциации с тромбозом. Пролонгированное АЧТВ (>30 с) отмечалось в 57,6% случаев, в то время как значения ПВ, МНО повышены в 24,8% случаев. Большинство пациентов (120/122) находились на терапии низкомолекулярным гепарином – НМГ (70% на терапевтической дозе и оставшиеся – на профилактической). Несмотря на антикоагулянтную терапию, у 16 пациентов с COVID-19 встречались тромбозы (13,1%, 8 – в венах и 8 – в артериях). Хотя анти-ФС/ПТ не включены в классификационные лабораторные критерии АФС, они могут быть связаны с удлинением АЧТВ и наличием ВА [50] и были обнаружены у 15 (12,3%) из 122 сывороток в низком уровне, в основном изотипа IgM (12 из 15), без ассоциации с удлинением АЧТВ и тромбозом.

Выявление удлинения АЧТВ стало причиной назначения пациентам с COVID-19 антикоагулянтов как в профилактических, так и лечебных целях [30]. Удлинение АЧТВ может указывать на дефицит факторов свертывания крови, дефицит или наличие ингибитора коагуляции, который является либо специфическим (например, антитело к фактору VIII), либо неспецифическим (например, ВА). ВА может воздействовать *in vitro*, удлинняя время свертывания в фосфолипидзависимых тестах свертывания крови, но, как правило, оно не ассоциируется с кровотечением. В рамках АФС наличие ВА-позитивности клинически ассоциируется с тромбоцитарными осложнениями. Провели исследование скринингового тестирования АЧТВ у 216 пациентов с острой респираторной инфекцией SARS-CoV-2, и у 44 (20%) из них выявили удлинение АЧТВ [51]. Образцы плазмы у 35 пациентов исследовали на различные маркеры гемостаза. Средний возраст пациентов составил 57 лет, 24 из них – мужчины. ТЭЛА подтверждена у 1 пациента, и клиническое подозрение на тромбоз голени имелось у 1 больного. Ни у кого не отмечали признаков кровотечения или артериальных тромбозов. Ни у одного пациента не обнаружили дефицита фактора VIII или фактора IX, у 5 пациентов выявили незначительное снижение фактора XI, которое вряд ли влияло на удлинение АЧТВ. Снижение уровня фактора XII (менее 50 мл/дл) отмечали у 16 пациентов. Исследование ВА провели у 34 пациентов, причем у 31 (91%) он был положительным. В тесты определения ВА включали тест с разбавленным ядом гадюки Рассела (DRVVT) и АЧТВ, чувствительное к ВА. У 18 (53%) из 34 пациентов ВА являлся позитивным по обоим тестам свертывания, у 7 (21%) – только в тесте DRVVT, у 6 (18%) – в АЧТВ, чувствительном к ВА. Все позитивные образцы сохраняли удлинение времени свертывания в АЧТВ смешивания (т.е. в образце, состоящем из 50% плазмы пациента и 50% нормальной плазмы). В исторической контрольной когорте из 540 образцов плазмы для тестирования ВА у 43 (8%) отмечали удлинение АЧТВ более 30 с и 11 (26%) из них – положительные по ВА. Процент образцов, положительных для ВА, значительно выше среди пациентов с COVID-19, чем в контроле ($p < 0,001$). Как уже указывалось, ВА, по данным авторов, ассоциировался с дефицитом фактора XII. Известно, что при дефиците фактора XII (фактора Хагемана), несмотря на удлинение времени свертывания крови, в тестах *in vitro* отсутствуют какие-либо геморрагические осложнения, как спонтанные, так и при травмах [52, 53]. Недостаточностью

фибринолиза объясняется то, что у ряда подобных больных, несмотря на пролонгирование времени свертывания, отмечаются тяжелые и даже смертельные тромбоэмболические осложнения. Требуется дальнейшее наблюдение и анализ связи аФЛ с инфекцией и развитием тромбоэмболических осложнений при COVID-19. Наличие только аФЛ, в том числе и ВА, не является специфическим показанием для назначения антикоагулянтов, однако у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани является показанием для терапии антикоагулянтами. Точно так же наличие аФЛ не является клиническим диагнозом АФС, если только пациент также не соответствует стандартным критериям синдрома [25, 26]. Не следует предполагать, что пациент с COVID-19 и анти-ФЛ имеет КАФС, если только пациент не соответствует диагностическим критериям для КАФС, опять же если это не касается пациентов с аутоиммунными заболеваниями. КАФС и коагулопатия COVID-19 могут иметь общие черты, но, вероятно, имеют очень различную патофизиологию, и оптимальное лечение остается неясным.

Из этого возникает вопрос, есть ли необходимость тестирования на аФЛ всех пациентов с COVID-19. Пока нет однозначного ответа. Ясно в отношении пациентов с аутоиммунными заболеваниями, у которых инфекция может быть триггером выработки аФЛ и будет играть роль в решении длительности профилактики тромбозов после излечения COVID-19. Хорошо известно, что аФЛ могут быть переходящими во время острой инфекции, воспаления или тромбоза. Это является причиной 12-недельного интервала повторного исследования ВА и других аФЛ, рекомендованного руководством ISTH для исследования серологических маркеров АФС. Большинство данных не подтвердило гипотезу, что аФЛ являются основной причиной удлинения АЧТВ у пациентов с COVID-19. В работах по исследованию аФЛ при COVID-19 выявлялся в основном низкий уровень аФЛ и не был предиктором сосудистых заболеваний. Однако пациенты с COVID-19 страдают острой формой системного воспаления с активацией комплемента [54], которая в свою очередь вызывает активацию эндотелия, и даже низкие уровни аФЛ могут стать патогенными, потенцируя или даже вызывая образование тромбов, особенно когда антикоагуляция приостановлена. Таким образом, хотя транзиторные аФЛ, вероятно, будут клинически неуместны у пациентов с COVID-19, как и при других инфекциях [55], обнаружение аФЛ может быть полезно для выявления пациентов, потенциально подверженных риску тромбоза после выписки из больницы. Соответственно, антикоагулянтная профилактика или терапия, имеющая воздействие на клеточную сигнализацию, участвующую в воспалительных и коагуляционных реакциях, может быть оправдана до проведения подтверждающего анализа в отношении наличия АФС [56].

Какие еще лабораторные маркеры воспаления и тромбофилии обычно наблюдаются у пациентов с COVID-19?

Тяжелый COVID-19 – это глубокое провоспалительное состояние. Пациенты с COVID-19 обычно имеют выраженную гиперфибриногемию вместе с другими повышенными белками острой фазы, такими как СРБ и ферритин. Эти пациенты также обычно имеют повышенный уровень D-димера, что отражает образование сшитого фибрина с последующим лизисом. Уровни белка С, белка S и анти-тромбина (естественных антикоагулянтов) могут быть ненормальными при наличии тяжелого воспаления и не должны регулярно измеряться, если нет показаний для конкретного пациента. Исследование АТ III рекомендуется при наличии резистентности к терапии гепарином.

Медикаментозная поддержка

Все госпитализированные пациенты с COVID-19 должны получать фармакологическую тромбопрофилактику гепари-

нами (НМГ или НФГ) или фондапаринуксом, если только риск кровотечения не превышает риск тромбоза. Коррекция дозы при ожирении может быть использована в соответствии с национальным руководством. У пациентов с ГИТ в анамнезе применяется бивалирудин или фондапаринукс. У пациентов, которым антикоагулянты противопоказаны или недоступны, применяют механическую тромбопрофилактику (например, пневматические компрессионные устройства). Комбинированная фармакологическая и механическая профилактика обычно не рекомендуется.

Оценка риска

Использование моделей оценки риска, таких как наиболее простой IMPROVE-VTE, в области внутренней медицины может оказаться полезным при стратификации риска тромботических осложнений, в том числе и у пациентов с COVID-19 [57–59]. Модифицированная IMPROVE-VTE, которая включает в себя уровни D-димера, вместе с другими клиническими предикторами ВТЭ повышает точность этого определения в оценке выявления пациентов с высоким риском ВТЭ, имеющих право на адаптированную фармакологическую терапию [57, 59]. Кроме того, также важно обращать внимание на риск ВТЭ у бессимптомных или амбулаторных пациентов с легкой инфекцией COVID-19. Ранняя диагностика ТЭЛА у больных COVID-19 с клиническими проявлениями внезапного ухудшения оксигенации с ОРДС или гипотензией имеет большое значение для своевременной терапии антикоагулянтами в целях улучшения состояния организма. Следует ли тяжелобольным пациентам с COVID-19 получать антикоагулянты терапевтической интенсивности эмпирически (т.е. при отсутствии подтвержденного или предполагаемого ВТЭ) – остается вопросом. Предполагается, что микрососудистый тромбоз может быть вовлечен в гипоксемическую дыхательную недостаточность у некоторых пациентов с COVID-19. Исследования аутопсии до настоящего времени ограничены, причем некоторые из них предполагали наличие микрососудистого тромбоза, а другие – легочное кровоизлияние. Следовательно, терапевтическая антикоагуляция предусмотрена для лечения критически больных, характеризующихся очень высокими уровнями D-димера, аномальными параметрами свертывания крови (коагулопатия/ДВС-синдром), заметно повышенными маркерами воспаления (синдром цитокинового шторма) и/или полиорганной недостаточностью. Пациенты с АФС имеют более высокий риск развития тромбоза, чем кровотечения, и терапевтические дозы антикоагулянтов (НФГ или НМГ) для подобных пациентов могут превышать. Аномальные показатели свертывания крови, включая тромбоцитопению, повышенный D-димер, удлинение ПВ, АЧТВ и ДВС [60], с одной стороны, являются протромботическими факторами, с другой – риском кровотечений. В литературе имеется несколько сообщений о незначительных или неясных/оккультных кровотечениях из желудочно-кишечного тракта, еще меньше – о серьезных внутренних кровотечениях у пациентов с COVID-19 [61–64]. Геморрагический синдром, рассматриваемый как первое проявление COVID-19, может привести к неправильному диагнозу и неадекватному клиническому и лабораторному обследованию других вирусных инфекций, таких как лихорадка денге. Дебют заболевания с геморрагического синдрома описан у 1 из 41 пациента с достоверным COVID-19 в Таиланде, что послужило вначале ошибочной диагностикой лихорадки денге [65]. Заслуживает внимания описание редкого случая острой геморрагической энцефалопатии у пациентки с достоверным COVID-19 [66], возможно, связанного с предполагаемым цитокиновым штормом, который даже без прямой вирусной инвазии во внутричерепное пространство может привести к разрушению гематоэнцефалического барьера. Описан случай COVID-19 с иммунной тромбоцитопенической пурпурой у пациентки, у кото-

рой развилось субарахноидальное кровоизлияние на фоне выраженного снижения тромбоцитов ($2 \times 10^9/\text{л}$), по-видимому, патологические иммунные состояния могут быть относительно частыми при этом заболевании [67]. В целом имеющиеся данные демонстрируют, что кровоизлияние и риск кровоизлияния не являются редкими находками при COVID-19, хотя, скорее всего, связаны с сопутствующими факторами.

Еще одной проблемой, связанной с COVID-19, является ведение пациентов с острой хирургической патологией и COVID-19. Пациенты, госпитализированные в связи с острым хирургическим заболеванием, подвергаются повышенному риску тромбоза в течение 90 дней после выписки. Этот факт должен быть применен к пациентам с COVID-19, хотя данные о частоте заболевания пока отсутствуют. Поэтому целесообразно рассмотреть возможность расширенной тромбопрофилактики после выписки с использованием одобренного регулятора режима. Любое решение о применении послеоперационной тромбопрофилактики должно учитывать индивидуальные факторы риска ВТЭ у пациента, включая снижение подвижности и риск кровотечения, а также целесообразность ее применения. Для освобождения стационарных коек предложены подходы ведения пациентов амбулаторно для пациентов с COVID-19, предполагая и раннюю выписку. Состояние при выписке должно учитываться при принятии любого решения о применении профилактики ВТЭ у этих пациентов. Ацетилсалициловая кислота изучена для профилактики ВТЭ у пациентов с низким риском тромбоза после ортопедических операций и может быть рассмотрена для профилактики ВТЭ у пациентов с COVID-19, если будут соблюдены критерии для тромбопрофилактики [19].

В связи с высоким риском тромбоза тромбопрофилактика с помощью НМГ рекомендуется ISTH для всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. Эта рекомендация основана на экспертном заключении и сериях случаев. Другие рекомендуют более агрессивную антикоагулянтную терапию с НФГ. В то же время при лечении НФГ необходимо учитывать уровень АТ III в связи с развитием резистентности к нему на фоне дефицита АТ III. Динамический контроль за уровнем D-димера, фибриногена, ПВ и числа тромбоцитов может быть полезен в стратификации риска тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19. Ухудшение этих параметров является основанием для более агрессивных лечебных мероприятий, включая применение «экспериментальных» методов терапии и препаратов крови. Улучшение этих показателей, напротив, является основанием для ослабления некоторых терапевтических воздействий при условии соответствия динамики лабораторных показателей клиническому статусу [68, 69]. Предпочтение НФГ введению НМГ основано на том, что НМГ могут увеличить риск кровотечения в особых ситуациях при необходимости применения более агрессивной антикоагулянтной терапии. В Японии мезилат нафамостата (nafamostat mesylate) – ингибитор сериновой протеазы используется для лечения ДВС-синдрома при COVID-19 [69]. Этот препарат является антикоагулянтом короткого действия и имеет некоторые противовирусные и противоопухолевые свойства. Использование мезилата нафамостата в азиатских странах одобрено в качестве антикоагулянтной терапии для пациентов, проходящих гемодиализ из-за острого повреждения почек. В отличие от гепарина мезилат нафамостата не имеет геморрагических побочных эффектов, даже в больших дозах. Благодаря своему антифибринолитическому действию препарат полезен для лечения ДВС-синдрома с повышенной фибринолитической активностью. Более того, похоже, что мезилат нафамостата также обладает противовирусной активностью и потенциально может быть эффективен при лечении ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19, но его низкая антикоагулянтная активность также может быть недостатком.

НМГ или НФГ должны быть предпочтительнее прямых оральных антикоагулянтов из-за возможного лекарствен-

ного взаимодействия с сопутствующими противовирусными препаратами (особенно ингибиторами протеазы анти-ВИЧ, такими как ритонавир) и антибактериальными (например, азитромицин), что может увеличить риск кровотечения или уменьшить антитромботический эффект в случае их использования [70]. Кроме того, необходимо регулярно оценивать у всех пациентов с COVID-19 при лечении гепаринами возможности развития ГИТ, особенно на фоне тромбоцитопении, хотя информация о развитии ГИТ у таких больных пока отсутствует. В подобных случаях необходима оценка уровня тромбоцитарного фактора-4 и оценка других показателей (сроки падения тромбоцитов, их динамика, верификация тромбоза и исключение других причин тромбоцитопении, особенно у пациентов с системной красной волчанкой и АФС). Развитие ГИТ потенциально существует у пациентов с COVID-19, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, из-за повышенного риска развития иммуноопосредованных нарушений в результате дерегулирования и массивного синдрома воспалительного ответа, индуцированного вирусной инфекцией [71]. Использование шкал оценки риска тромбоза и кровоточивости, таких как наиболее простой IMPROVE-VTE, шкала Padua, в области внутренней медицины может оказаться полезным при стратификации риска тромботических осложнений, в том числе и у пациентов с COVID-19 [72]. Модифицированная IMPROVE-VTE, которая включает в себя уровни D-димера вместе с другими клиническими предикторами ВТЭ, повышает точность этого определения в оценке выявления пациентов с высоким риском ВТЭ, имеющих право на адаптированную фармакологическую терапию [57–59, 73], полезны при ведении пациентов с COVID-19.

Варфарин – антагонист витамина К (АВК) – остается «золотым стандартом» профилактики тромбозов при АФС. Для пациентов, получающих АВК, поскольку карантинные меры становятся более жесткими, изменения в диете и потреблении витаминов К могут повлиять на значения МНО. Кроме того, частый мониторинг МНО может создавать логистические проблемы, и следует рассмотреть потенциальные альтернативы, включая использование расширенных интервалов тестирования МНО (если предыдущие уровни МНО стабильные), при возможности – использование домашней проверки МНО с помощью прибора коагулометра, сквозные проверки МНО или переход на НМГ, когда это клинически целесообразно. При заболевании COVID-19 подобных пациентов однозначно следует переводить на лечебные дозы НМГ, особенно тех, кто имеет тройную позитивность по аФЛ из-за высокого риска рецидива тромбозов.

Таким образом, существует 4 важных аспекта в ведении пациентов с COVID-19:

- 1) ранняя диагностика и последующее наблюдение за ДВС-синдромом с применением балльной оценки ISTH (количества тромбоцитов, ПВ, мониторинг активности фибриногена, D-димера), который может определить прогноз и руководство более адекватной реанимационной поддержкой [73];
- 2) идентификация пациентов с высоким риском тромбозов для госпитализации или амбулаторного лечения;
- 3) оптимизация тромбопрофилактики – НФГ и НМГ являются препаратом выбора 1-й линии, который оказывает не только антитромботическое действие, но и противовоспалительные свойства, за счет действия на систему комплемента. В то же время при выраженной тромбоцитопении и опасности развития ГИТ у пациентов с АФС препаратом выбора может быть бивалирудин (синтетический аналог гирудина) или селективный ингибитор фактора свертывания X – фондапаринукс;
- 4) пациенты, получающие прямые оральные антикоагулянты или АВК в качестве тромбопрофилактики, должны переводиться на парентеральные антикоагулянты: НМГ или фондапаринукс. Дозы препаратов зависят от наличия факторов риска тромбоза и оценки риска тромбоза по профилю аФЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the U.S., 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html#investigation>
2. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses, 2020. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19), 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-managementpatients.html>
4. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 123–32 [Nasonov E.L. Coronavirusnaia bolezn' 2019 (COVID-19): razmysleniia revmatologa. Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2020; 58 (2): 123–32 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
5. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания на перекрестке проблем тромбозовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (4): 353–67 [Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetniak T.M., et al. Koronavirusnaia bolezn' 2019 (COVID-19) i immunovospalitelnye revmaticheskie zabolevaniia na perekrestke problem trombozovospaleniia i autoimmuniteta. Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2020; 58 (4): 353–67 (in Russian)]. DOI: 10.47369/1995-4484-2020-353-367
6. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-149
7. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14 (2) [Makatsaria A.D., Grigor'eva K.N., Mingalimov M.A., et al. Koronavirusnaia infektsiia (COVID-19) i sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertvaniia. Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia. 2020; 14 (2) (in Russian)]. DOI: 10.17749/2313-7347.132
8. Loof TG, Schmidt O, Herwald H, et al. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? *J Innate Immun* 2011; 3 (1): 34–40. DOI: 10.1159/000321641. PMID: 21051879
9. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Ann Rev Physiol* 2011; 73: 503–14. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300; PMID: 20887194
10. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. Учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МГУ, 2013; с. 148–84 [Strukova S.M. Fundamentals of the physiology of hemostasis. Textbook. allowance. 2nd ed., revised and add. Moscow: Moscow State University, 2013; p. 148–84 (in Russian)].
11. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131: 417–30. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
12. Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М. Ревматоидный артрит, некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Соврем. ревматология*. 2019; 13 (3): 87–94 [Chel'dieva F.A., Reshetniak T.M. Revmatoidnyi artrit, nekotorye komponenty gemostaza i vospaleniie. Sovrem. revmatologia. 2019; 13 (3): 87–94 (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94
13. Henry BM, Santos de Oliveira MH, Stefania Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/oclm-2020-0369
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032; PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819
15. 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; 18 (4): 844–7. DOI: 10.1111/jth.14768; PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299
17. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3; PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829
19. Thachil J, Wada H, 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
20. 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; PMID: 32178975; PMCID: PMC7102663
21. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0; PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045
22. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41 (6): 572–81. DOI: 10.1055/s-0035-1556589
23. Borenstein KS, von der Thüsen JH, Spek CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: A jack of all trades. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (1): 9–16. DOI: 10.2174/138161211795049813
24. Klok FA, Kruij M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753; PMID: 16420554
26. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Монография. М.: Литтера, 2004; с. 36 [Nasonov E.L. Antiphospholipid syndrome. Monograph. Moscow: Litter, 2004; p. 36 (in Russian)].
27. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (1): 56–71 [Reshetniak T.M. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnostika i klinicheskie proiavleniia (leksiia). Nauchno-prakticheskaia revmatologia. 2014; 52 (1): 56–71 (in Russian)].
28. Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Моисеев С.В., и др. Сочетание АНЦА-ассоциированного васкулита и атлипического гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена диацилглицеролкиназы-эпсилон

- (Клинический разбор). Нефрология и диализ. 2018. 20 (2): 212–24 [Bulanov N.M., Kozlovskaja N.L., Moiseev S.V., et al. Sochetanie ANTSa-assotsirovannogo vaskulita i atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma u patientski s mutatsiei gena diatsilglitserolkinazy-epsilon (Klinicheskiy razbor). Nefrologiya i dializ. 2018. 20 (2): 212–24 (in Russian)]. DOI: 10.26906/2618-9801-2018-2-212-224
29. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 1992; 19: 1474–8. PMID: 14 33020.
 30. Harzallah I, Debliguis A, Drénu B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2064–5. DOI: 10.1111/jth.14867
 31. Pineton de Chambrun M, Frère C, Miyara M, et al. High Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Critically-ill COVID-19 Patients: a Link with Hypercoagulability? *J Int Med* 2020; 12. DOI: 10.1111/joim.13126
 32. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
 33. Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2020; 17. DOI: 10.1101/2020.06.15.20131607
 34. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Brief Report: Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol* 2020. DOI: 10.1002/art.41425
 35. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, et al. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *Br J Haematol* 1998; 101 (3): 468–74. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00722; PMID: 9633888
 36. Gharavi EE, Chaimovich H, Cucurull E, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with synthetic viral and bacterial peptides. *Lupus* 1999; 8: 449–55. DOI: 10.1177/096120339900800607
 37. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31 (4): 256–63. DOI: 10.1053/sarh.2002.28303
 38. Beyroufi R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91 (8): 889–91. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586
 39. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16 (4): 809–13. DOI: 10.1111/jth.13976
 40. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (8): 1530–48. DOI: 10.1111/jth.13379
 41. Chayoua W, Kelchtermans H, Gris JC, et al. The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti-beta2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (1): 169–79. DOI: 10.1111/jth.14633
 42. Schouwers SM, Delanghe JR, Devreese KM. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res* 2010; 125 (1): 102–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.001; PMID: 19782388.
 43. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost* 2020; 18 (9): 2191–201. DOI: 10.1111/jth.14994
 44. Devreese KM. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *International Journal of Laboratory Hematology* 2014; 36 (3): 352–63. DOI: 10.1111/ijlh.12234
 45. Schouwers SM, Delanghe JR, Devreese KM. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res* 2010; 125 (1): 102–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.001
 46. De Kesel PM, Devreese KMJ. The effect of unfractionated heparin, enoxaparin and danaparoid on lupus anticoagulant testing. Can activated carbon eliminate false positive results? *Res Practice Thromb Haemost* 2019. DOI: 10.1002/rth.1002.12264
 47. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14846
 48. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020; 192: 113–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.017
 49. Borghi MO, Bellagay A, Garrata E, et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol* 2020; 15: 11: 584241. DOI: 10.3389/fimmu.2020.584241
 50. Tincani A, Morozzi G, Afeltra A, et al. Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA). Anti-prothrombin antibodies: a comparative analysis of homemade and commercial methods. A collaborative study by the Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA). *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (2): 268–74. PMID: 17543152.
 51. Bowles L, Platten S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *New Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2013666
 52. Sánchez-Zamora P, de la Flor-Robledo M. Acute lung injury as a consequence of fresh frozen plasma administration in a patient with factor XII deficiency. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2014; 61 (8): 446–50. DOI: 10.1016/j.redar.2013.09.012; PMID: 24252352.
 53. Cornudella R, Puente F, Hortells JL, Gutiérrez M. Moderate deficiency of Factor XII associated with postoperative deep venous thrombosis. *Sangre (Barc)* 1989; 34 (2): 144–6. PMID: 2756451.
 54. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 215–17. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.006
 55. Garcia-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Mendoza-Pinto C, et al. Infections and the Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 104–8. DOI: 10.1007/s12016-008-8103-0
 56. Wyman B, Perl A. Metabolic pathways mediate pathogenesis and offer targets for treatment in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2020; 32: 184–91. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000687
 57. Available from: https://www.outcomesumassmed.org/IMPROVE/risk_score/index.html
 58. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132 (3): 936–45. DOI: 10.1378/chest.06-2993; PMID: 17573514.
 59. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140 (3): 706–14. DOI: 10.1378/chest.10-1944; PMID: 21436241.
 60. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136 (4): 489–500. DOI: 10.1182/blood.202006520; PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457.
 61. Conti CB, Henchi S, Coppeta GP, et al. Bleeding in COVID-19 severe pneumonia: The other side of abnormal coagulation pattern? *Eur J Intern Med* 2020; 77: 147–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.002
 62. Jang JY, Lim YS, Woo JH, et al. Spontaneous rupture of intercostal artery after severe cough. *Am J Emerg Med* 2015; 33 (1): 131. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.06.033
 63. Lee CH, Lan CC, Wang CC, et al. Spontaneous rupture of gastroduodenal artery pseudoaneurysm following vigorous cough. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (2): 529–30. DOI: 10.1038/ajg.2008.52
 64. Dorgalaleh A. Bleeding and Bleeding Risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46 (7): 815–8. DOI: 10.1055/s-0040-1713434
 65. Jobb B, Wiwanitkit V. Hemorrhagic Problem Among the Patients With COVID-19: Clinical Summary of 41 Thai Infected Patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 1076029620918308. DOI: 10.1177/1076029620918308
 66. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* 2020; 296 (2): E119–20. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
 67. Zulfikar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): e43. DOI: 10.1056/NEJMc2010472; PMID: 32294340; PMCID: PMC7179995.
 68. Bikelde B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 69. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14860
 70. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1111/jth.14871
 71. Liu X, Zhang X, Xiao Y, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076851
 72. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus* 2020. DOI: 10.2450/2020.0083-20
 73. Preventing Hospital-Associated Venous Thromboembolism: A Guide for Effective Quality Improvement. Available at: <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/Vtegguide.pdf>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Решетняк Татьяна Магомедовна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Чельдиева Фариза Алановна – мл. науч. сотр. лаб. сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», аспирант каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Лила Александр Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2641-9785

Tatiana M. Reshetnyak – D. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: t_reshetnyak@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3552-2522

Fariza A. Chel'dieva – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-5217-4932

Aleksandr M. Lila – D. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Evgenii L. Nasonov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2641-9785

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU