

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ COVID-19**Н. И. Якубов, Н. Г. Дадамянц, Д. З. Мамарасулова, А. А. Далимов**

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: COVID-19, диагностические аспекты, стратегии лечения.**Таянч сўзлар:** COVID-19, диагностика жихатлари, даволаш стратегиялари.**Key words:** COVID-19, diagnostic aspects, treatment strategies.

В данной статье, подробно описываются диагностические аспекты тромбоземболических осложнений у больных с COVID-19, а также терапевтические стратегии, направленные на снижение риска тромбоземболических осложнений у больных COVID-19.

COVID-19 НИНГ ДИАГНОСТИК ЖИХАТЛАРИ ВА ТЕРАПЕВТИК СТРАТЕГИЯСИ**Н. И. Якубов, Н. Г. Дадамянц, Д. З. Мамарасулова, А. А. Далимов**

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Ушбу мақолада COVID-19 билан оғриган беморларда тромбоземболик асоратларнинг диагностика жихатлари, шунингдек, COVID-19 билан оғриган беморларда тромбоземболик асоратлар хавфини камайтиришга қаратилган терапевтик стратегиялар батафсил баён этилган.

DIAGNOSTIC ASPECTS AND THERAPEUTIC STRATEGY FOR COVID-19**N. I. Yakubov, N. G. Dadamyants, D. Z. Mamarasulova, A. A. Dalimov**

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

This article describes in detail the diagnostic aspects of thromboembolic complications in patients with COVID-19, as well as therapeutic strategies aimed at reducing the risk of thromboembolic complications in patients with COVID-19.

Диагностика венозных тромбоземболических событий основана на трех китах: клиническом предположении, лабораторных данных и результатах визуализационных методов исследования [1,10,7]. Однако, выявление ТГВ затруднена в связи с тяжелым клиническим состоянием больных, гипоксией, дыхательной недостаточностью, гемодинамической нестабильностью, применением искусственной вентиляции легких, мер противоинфекционной защиты, молниеносным ухудшением клинического состояния, требующим быстрого принятия решений по тактике ведения больных. Такие больные предрасположены к развитию почечных, респираторных, печеночных осложнений, что затрудняет своевременную диагностику и ведение тромбоземболических событий и геморрагических осложнений [14]. Однако, настороженность в отношении обоих вариантов коагулопатии является критической, особенно у больных, демонстрирующих отсутствие клинического улучшения или у больных с внезапным ухудшением состояния [23].

Поскольку КТ ангиопульмонография выполняется как правило по клиническим показаниям, а не в ходе рутинного скрининга, частота диагностируемой ТЭЛА у больных COVID-19 ниже, чем истинный результат. Связано это с более периферической локализацией ТЭЛА [5], менее выраженное влияние на клиническое состояние больного (в меньшей степени повышает постнагрузку на ПЖ), и, соответственно, меньшая способность вызывать клиническую гипотезу ТЭЛА. Эту лакуну способен заполнить скрининг концентрации Д-димера [2,3]: повышение концентрации Д-димера у больных COVID-19 свидетельствует о сдвиге гемокоагуляционного статуса в сторону протромботической коагулопатии и, в том числе о тенденции к легочному микроваскулярному тромбозу, даже при негативной КТ-ангиопульмонографической картине [4,5].

В отношении концентрации Д-димера обнаружено, что она демонстрирует тенденцию к увеличению на фоне COVID-19, даже у больных без ТЭЛА. Это заставляет разработать «пороговый» критерий, превышение которого могло бы рассматриваться как маркер риска ТЭЛА. Значения 500 и 100 нг/л, используемые для оценки риска ТЭЛА у больных без COVID-19, демонстрируют в условиях новой коронавирусной инфекции высокую чувстви-

тельность, сопоставимую с чувствительностью в не-COVID-19 ситуациях [6,11], однако низкую специфичность. Более высокое значение ассоциируется с увеличением специфичности, но снижением чувствительности, что ограничивает использование этого показателя в ходе скрининга в качестве негативного маркера для исключения ТЭЛА. Метаанализ [12] позволяет рекомендовать использование традиционной «пороговой» точки – 1000 нг/л для определения показаний к КТ-ангиопульмонографии [13,14]. К сожалению, в связи с низкой отрицательной предикторной значимостью, описанные рекомендации не применимы к больным, нуждающимся в интенсивной терапии. Вероятно, применение комбинации клинических предикторов и разработка «пороговых» значений концентрации Д-димера, скорректированных соответственно возраста больных, позволит увеличить диагностическую ценность концентрации Д-димера в аспекте тромбоэмболических осложнений у больных COVID-19 [12,18].

Клиническими признаками, свидетельствующими о возможном развитии венозных тромбоэмболических событий, в частности ТЭЛА, являются внезапное появление или увеличение степени тахипное, снижение сатурации ниже 90%, увеличение потребности в кислородной поддержке и гемодинамической нестабильности у больных COVID-19, не соответствующая КТ-степени вирусной пневмонии [15]. Ассиметричная боль и/или отек конечности могут быть признаками ТГВ. В этих ситуациях, даже при отсутствии объективных подтверждающих данных, антикоагулянтная терапия рекомендуется для стабилизации состояния больных [16].

Риск развития венозных тромбоэмболий может быть оценен с использованием нескольких систем и шкал [10]: Падуаанская предикторная шкала (учитываются предшествующие венозные тромбоэмболии, злокачественные опухоли, тромбофилия, травма или операция, возраст более 70 лет, дыхательная/сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда/нарушение мозгового кровообращения, ожирение, гормонозаместительная терапия; при бальной оценке менее 4 риск развития венозных тромбоэмболий низкий, более 4 – высокий); IMPROVE (The International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) шкала (включает 7 факторов риска: активный рак, предшествующая венозная тромбоэмболия, тромбофилия, нижний парапарез, иммобилизация более 7 дней, госпитализация в отделение интенсивной терапии/реанимации, возраст более 60 лет; каждый предиктор повышает риск венозных тромбоэмболий на 7,2% [21]. Китайское исследование, использующее Падуаанскую предикторную шкалу [24], сообщает, что 40% больных, госпитализированных в связи с COVID-19, имеют высокий риск венозных тромбоэмболических событий. Оби с соавт. рекомендуют использовать Уэльскую предикторную шкалу [11,10].

Лабораторные данные отражают смещение коагуляционно-фибринолитического каскада в сторону гиперкоагуляции. Эти сдвиги являются непрямыми индикаторами степени заболевания, риска тромбоэмболических событий, смертности [23,10]. Увеличение концентрации фактора Вон Виллебранда можно считать суррогатным маркером эндотелиопатии [6,17]. Проспективное исследование показало, что концентрация Д-димера, фибрина/продуктов деградации фибрина и фибриногена у больных с тяжелым течением COVID-19 достоверно превышали показатели, характерные для больных с легким течением заболевания [7,22]. Метаанализ показал, что тяжелое течение инфекции ассоциируется с более низкой концентрацией тромбоцитов в периферической крови, в частности тромбоцитопения повышает риск тяжелого течения инфекции в 5 раз [96]. В Итальянском исследовании диагностической и прогностической ценности тромбоэластографии [11,23] обнаружено, что увеличение концентрации Д-димера, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), факторов VIII и вон Виллебранда коррелируют с показателями тромбоэластографии [8]. У больных ОРДС на фоне COVID-19 коагулограмма обнаруживает увеличение активности коагуляционного каскада по сравнению с больными ОРДС другой этиологии.

Инструментальные методы диагностики основаны на визуализации органов и их структурных компонентов и позволяют подтвердить диагноз венозной тромбоэмболии. Ис-

следования подтверждают диагностическую ценность компрессионной сонографии и КТ ангиопульмографии [8,5,9,20]. В итальянском исследовании обнаружено, что у 16 больных из 44 (36%) признаки венозной тромбоэмболии и у 10 больных из 30 (33%) – ТЭЛА. Более 50% тромбоэмболических событий были диагностированы в течение первых 24 часов после поступления [1,8]. Решение о необходимости проведения визуализирующей инструментальной диагностики должно базироваться на клинических показаниях. Рутинный скрининг асимптомных больных для выявления венозных тромбоэмболий не рекомендован [6,13,23].

Важной позицией в аспекте диагностики венозных тромбоэмболий является безопасность (клиническая, с учетом тяжести и нестабильности состояния больных, и эпидемиологическая, учитывая высокую контагиозность вируса, и техническую, учитывая потребность больных в использовании приборов поддержки жизнедеятельности – кислородной поддержки, искусственной вентиляции легких) [14]. Соответственно важное значение приобретает ультразвуковое исследование, проводимое у постели больного. В многоцентровом исследовании [11] показано, что чувствительность венозной сонографии в отношении ТГВ составляет 100%, специфичность – 95,8% [24]. ЭхоКГ, выполнение которой также возможно в условиях интенсивной терапии «у постели больного» позволяет косвенно указать на возможную ТЭЛА, выявляя дилатированный правый желудочек (ПЖ) и/или диастолическую и регионарную систолическую дисфункцию у больных с клиническими признаками ТЭЛА [23]. Эти ультразвуковые исследования оптимизируют тактику ведения больных, выявляя группу больных с наличием/вероятным наличием тромбоэмболических событий [17,19]. Кроме того, ультразвуковые исследования безопасны для особых групп пациентов, таких как беременные женщины [12].

Терапевтическая стратегия, направленная на снижение риска тромбоэмболических осложнений у больных COVID-19,

Множество исследований, касающихся проблемы ТЭЛА и ТГВ на фоне COVID-19, включали больных, получавших антикоагулянтную терапию в профилактических и терапевтических дозировках. Традиционно, всем больным, госпитализированным в отделения реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется профилактическая антикоагулянтная терапия в связи с высоким риском тромбозов, обусловленным длительной иммобилизацией, использованием аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ), активностью системного воспаления, ассоциированной с тяжестью основной патологии/хирургического вмешательства [7,15]. Более того, больные сохраняют высокий риск тромбоэмболических событий в течение еще 90 дней после выписки из отделения интенсивной терапии [23,12]. Учитывая высокую частоту венозной тромбоэмболии и положительный эффект гепарина на уменьшение частоты смертности у больных COVID-19, систематическая медикаментозная тромбопрофилактика рекомендуется всем больным, госпитализированным с COVID-19, даже если они не нуждаются в интенсивной терапии [13,19]. Также рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии в течение еще 35-42 дней (рисвароксабан 10мг/сут, бетриксабан 80мг/сутки) с учетом риска кровотечений и наличия фоновой патологии [3,10,12].

Гепарин оказывает не только антикоагулянтный, но и противовоспалительный эффект, что было подтверждено в том числе и у больных COVID-19 [11,17]. Установлен протективный эффект гепарина на сосудистый эндотелий. Прямое введение гепарина в легкие путем небулайзерных ингаляций может быть одним из вариантов терапевтического воздействия на эндотелий [14]. В экспериментальных исследованиях обнаружен антивирусный эффект нефракционированного гепарина [22]. Предпочтительное применение гепарина перед его низкомолекулярными препаратами рекомендуется больным с хронической болезнью почек (ХБП). У больных в критической состоянии может развиваться печеночно-клеточная недостаточность, что приводит к ухудшению коагулопатии, ассоциирующейся с увеличением риска кровотечений. Это подтверждает необходимость индивидуального подхода к антикоагулянтной терапии [5,7]. Другая ситуация, требующая индивидуального под-

хода к антикоагулянтной терапии – больные с высоким весом: у больных с индексом массы тела выше 40 кг/м² увеличение дозы антикоагулянтов снижает риск тромбоемболических событий на 50% [15,20], что является подходящей стратегией для больных COVID-19 с фоновым ожирением.

Рутинная тромбoproфилактика не рекомендуется амбулаторным больным с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции [2,8]. Международное общество Тромбозов и гемостаза рекомендует использование тромбoproфилактики препаратами низкомолекулярного гепарина для всех госпитализированных больных COVID-19, при отсутствии противопоказаний. У больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией препаратом выбора является фондапаринукс [1,5,19]. Однако высокая частота ТЭЛА и ТГВ, несмотря на профилактическую антикоагулянтную терапию, заставляют предпринимать попытки разработки более интенсивной анти тромботической стратегии, которая бы включала определение больных высокого риска тромбоемболий и проведение им интенсивной антикоагулянтной терапии [6,7].

Применение терапевтических доз антикоагулянтов рекомендуются больным с высоким расчетным риском ДВС-синдрома или значительно увеличенной концентрацией Д Димера. В ретроспективном исследовании, включавшем 449 больных с тяжелым течением COVID-19 Танг с соавторами обнаружили низкую частоту 28-дневной смертности у больных с бальной оценкой риска развития ДВС с-ма 4 балла и более и концентрацией Д-димера выше 3 нг/мл, которым применялся гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный) по сравнению с больными, которым препараты гепарина не применялись (40% против 64%, $p < 0,05$) [12]. Рекомендуется начать антикоагулянты в терапевтических дозах больным COVID-19, у которых произошел тромбоемболический инцидент или имеют высокий балл риска развития тромбоемболии. Также терапевтическая антикоагуляция рекомендуется больным COVID-19, нуждающимся в экстракорпоральной мембранной оксигенации, гемодиализа или у которых произошел тромбоз сосудистого катетера или экстракорпорального фильтра [10]. В недавних исследованиях сообщается о ситуациях резистентности к гепарину у больных COVID-19 в критическом состоянии. Этим больным рекомендуется определение концентрации анти-Ха фактора [1,15,19].

Несколько преclinical и клинических исследований предполагают использование фибринолитической терапии для увеличения выживаемости больных с острым повреждением легких и ОРДС [13,18]. Эффект тканевого активатора плазминогена у больных COVID-19 с ОРДС и дыхательной недостаточностью описан в нескольких публикациях единичных клинических случаев. Обнаружено быстрое улучшение показателя отношения парциального давления кислорода к фракции вдыхаемого кислорода. Однако, этот эффект оказался временным. Требуются дополнительные более масштабные исследования для оценки влияния препаратов на выживаемость больных COVID-19 [14].

Больным, принимающим анти витамин К в связи с фоновыми заболеваниями, рекомендуется перевод на прямые оральные антикоагулянты, поскольку 1) возможно изменение антикоагулянтной активности анти витамина К в связи с применением препаратов, применяемых для лечения COVID-19; 2) возможны трудности с регулярной оценкой МНО в условиях пандемии и чрезмерной нагрузкой на систему здравоохранения [3]. Прямые оральные антикоагулянты применяются по стандартным показаниям. В настоящее время, рутинное использование прямых оральных антикоагулянтов больным, госпитализированным в связи с COVID-19, не рекомендуется. Эти препараты характеризуются фармакологическим взаимодействием с биологическими генно-инженерными препаратами (анти-ИЛ-6 Толицизумаб), противовирусными препаратами (лопинавир, ритонавир, дарунавир). Более того, в условиях снижения функционального состояния почек, частого осложнения, наблюдаемого на фоне тяжелого течения COVID-19, снижение скорости экскреции прямых оральных антикоагулянтов может ассоциироваться с увеличением риска кровотечений [13,20,23].

Асакура и Огава предлагают применять ингибитор серин-протеазы Нафамостат, как

потенциальный антикоагулянт, для больных с COVID-19. Нафамостат обладает слабыми антикоагулянтными свойствами, поэтому авторы рекомендуют сочетанное применение с гепарином, что позволит усилить эффективность обоих препаратов с одновременным снижением риска развития резистентности к гепарину или гепарин-индуцированной тромбоцитопении [13]. Недавние исследования показали улучшение клинического состояния трех больных с COVID-19 пневмонией на фоне применения нафамостата [8,11].

В свете несомненной роли цитокинового шторма в развитии тромбоэмболических осложнений у больных COVID-19, анти-ИЛ-6 препараты могут использоваться как вариант патогенетической терапии. рекомендуется применение эффекта толицизумаба, канакунимаба (анти-ИЛ-1). Другими вариантами патогенетических воздействий могут быть анти-IgG или ингибиторы Янус-киназы [13,14].

Помимо венозных тромбоэмболических осложнений у больных COVID-19 отмечается высокий риск поражения артериальных сосудов, в частности коронарного русла [17,21]. Сообщается о случаях инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST у асимптомных больных COVID-19. Больным проводился системный тромболизис с последующей «спасительной» коронарной ангиопластикой. В последующем у больного развился острый тромбоз стента через 2 и 36 часов после госпитализации, несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии. Острое воспаление и эндотелиальная дисфункция являлись наиболее вероятными механизмами гиперкоагуляции. Также дополнительный вклад в тромбоз стента вносит увеличенная агрегационная активность тромбоцитов. Таким образом, приобретает важное значение антиагрегантная терапия [21]. В одном исследовании описываются эффекты тикагрелора не только как антиагреганта, но и как ингибитора тромбоцитарно-нейтрофильной активации, высвобождения цитокинов нейтрофилами и сосудистой проницаемости, предшествующими развитию ДВС синдрома [17].

Использованная литература:

1. Аверков О.В., Шевченко И.В., с соавт. Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. — 10 (4). — С. 101-106.
2. Булашова О.В., Малкова М.И. Значение Д димера в диагностике и прогнозе тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных//Практическая медицина. -2012.-5(69.-август.-С-81-87.
3. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
4. Федеральное статистическое наблюдение Минздрава РФ. Сведения о деятельности стационара. Форма № 14. М.-2013.
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. //М.: Шико.-2013.- 336 с.
6. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. //J Thromb Thrombolysis .- 2020.-50(1).-211–216.
7. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. //J Thromb Haemost. -2020.-18(6). -1521–1522.
8. Buonsenso D, Raffaelli F, Tamburrini E, Biasucci DG, et al. Clinical role of lung ultrasound for the diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia in pregnant women. //Ultrasound Obstet Gynecol. -2020.
9. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubin S, Bastos-Fernandez G, et al. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia.// Eur Heart J.- 2020.-41(22).-2132.
10. Fischer EA, Kinnear B, Sall D, Kelleher M, et al. Hospitalist-operated compression ultrasonography: a point-of-care ultrasound study (HOCUS-POCUS) //J Gen Intern Med. -2019.-34(10).-2062–2067.
11. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients.// Br J Haematol.- 2020.
12. Jang S, Rhee JY. Three cases of treatment with nafamostat in elderly patients with COVID-19 pneumonia who need oxygen therapy. //Int J Infect Dis. -2020.
13. 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.-145–148.
14. Magro G. COVID-19: review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. //Virus Res. -2020.-286.-198070.

15. NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Accessed 12 June 2020.
16. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Eliason JL, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* - 2020.-8(4).-526–534.
17. Omarjee L, Meilhac O, Perrot F, Janin A, et al. Can ticagrelor be used to prevent sepsis-induced coagulopathy in COVID-19? // *Clin Immunol.* - 2020.-216.-108468.
18. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. // *JAMA.* - 2014.-311(11).-1117–1124
19. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? // *Thromb Haemost.* - 2017.-117(03).-437–444.
20. Tak T, Karturi S, Sharma U, Eckstein L, et al. Acute pulmonary embolism: contemporary approach to diagnosis, risk-stratification, and management. // *Int J Angiol.* -2019.-28(2).-100–111.
21. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. // *Lancet Rheumatol.* - 2020.
22. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. // *Lancet Haematol.* - 2020.-7(5).-e362–e363.
23. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, et al. Evaluation of variation in d-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. // *J Thromb Thrombolysis.* -2020 .
24. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. // *Cell Metab.* – 2020.-31(6).-1068-1077.e3.