

# COVID-19: тимчасові рекомендації щодо виявлення та корекції коагулопатій

Наведено рекомендації Міжнародного товариства фахівців із тромбозу і гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis — ISTH) щодо менеджменту пацієнтів із коагулопатіями в період пандемії COVID-19.

## Актуальність

Нова коронавірусна хвороба (COVID-19), яка була вперше ідентифікована у грудні 2019 р. у місті Ухань, Китай, характеризується тяжким перебігом і високою смертністю (Huang C. et al., 2020). У більшості пацієнтів із найтяжчим перебігом хвороба спочатку проявляється недостатністю однієї системи (найчастіше дихальної) з подальшим прогресуванням захворювання і розвитком поліорганної недостатності. Одним із предикторів несприятливого прогнозу у цих пацієнтів є розвиток **коагулопатії** (Tang N. et al., 2020). Міжнародне товариство фахівців із тромбозу і гемостазу (International Society of Thrombosis and Haemostasis — ISTH) підготувало рекомендації щодо стратифікації ризику пацієнтів із COVID-19 при госпіталізації залежно від вираженості коагулопатії, а також основні підходи до менеджменту пацієнтів із коагулопатією (Thachil J. et al., 2020).

## Маркери коагуляції

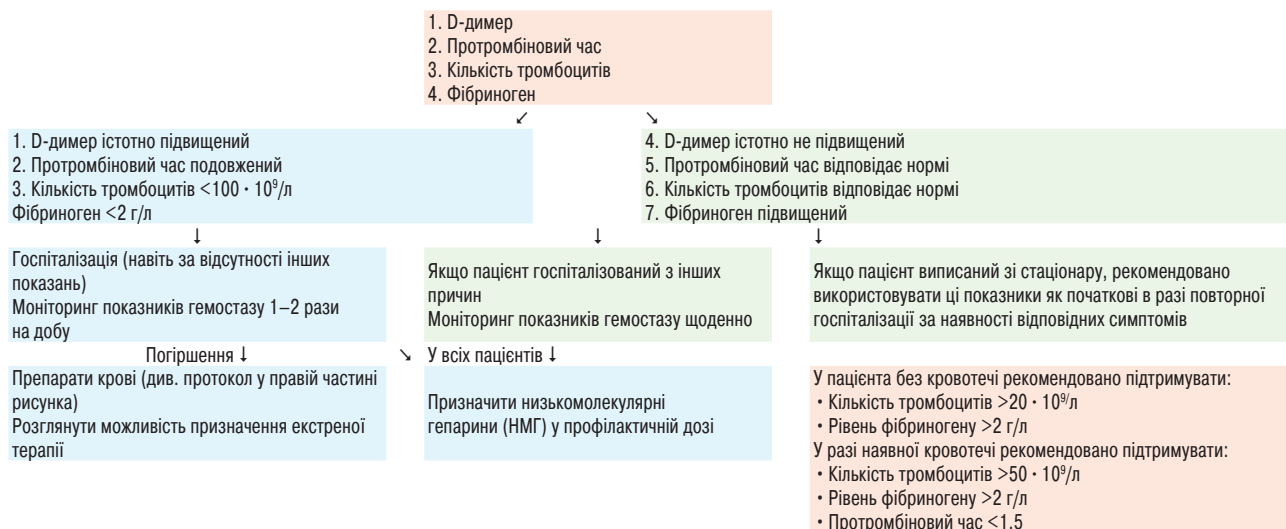
В умовах дефіциту ресурсів охорони здоров'я дуже важливо правильно оцінювати ризик несприятливого результату в пацієнтів із COVID-19, правильно відбираючи пацієнтів, які потребують госпіталізації, і забезпечувати відповідне спостереження в умовах палати інтенсивної терапії (ПІТ). Таким чином, заходи щодо стратифікації ризику, очевидно, будуть корисними в умовах епідемії COVID-19. До загальноприйнятих предикторів несприятливого прогнозу належать клінічні ознаки тяжкої пневмонії та лімфопенії. (Zhang J. et al., 2019). Також було показано, що цим предиктором є підвищення рівня D-димеру, що відображає посилення генерації тромбіну. Крім того, одним із найпоширеніших лабораторних даних, відзначених у пацієнтів із COVID-19, які потребують госпіталізації, є підвищення рівня D-димеру.

Дані китайських досліджень свідчать, що особи похилого віку та люди з наявними супутніми захворюваннями (в обох групах високий рівень D-димеру) мають вищі ризики розвитку ускладненого перебігу COVID-19. У найбільшому аналізі клінічних випадків, опублікованому на сьогодні, який включав дані про 1099 пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19 із понад 550 лікарень

Китаю, рівень D-димеру  $\geq 0,5$  мг/л був відзначений у 46,4% пацієнтів, які пройшли тест, у 43% пацієнтів із легким перебігом COVID-19 D-димер був підвищеним, близько 60% мали тяжке захворювання (Guan W.J. et al., 2020). У дослідженні N. Tang та співавторів (2020), в якому спеціально оцінювали аномальні показники згортання крові, визначено, що підвищений **рівень D-димеру є одним із предикторів смертності внаслідок COVID-19**. Дослідження продемонстрували, що підвищення рівня цього маркера у 3–4 рази асоціюється із підвищенням смертності від COVID-19 навіть за відсутності симптомів тяжкої пневмонії.

Підвищений рівень D-димеру асоціюється з тяжким перебігом захворювання і потребою в подальшому переводі пацієнта до ПІТ. Також є дані, що у пацієнтів із високим ризиком смерті і/або потребою в переводі в ПІТ відзначали деякі подовження протромбінового часу. Тромбоцитопенія в більшості випадків вважається предиктором смертності внаслідок сепсису (Williamson D.R. et al., 2013). Зауважимо, що у разі пацієнтів із COVID-19 ситуація не настільки однозначна. В аналізі, який проводився у 41 пацієнта, тромбоцитопенія ( $150 \cdot 10^9$ /л) виявлена серед 57,7% пацієнтів із тяжким перебігом захворювання і вищим ризиком смерті, проте часто відзначалася і у пацієнтів зі сприятливим прогнозом (31,6%). Результати метааналізу 9 досліджень, які включали сумарно дані про 400 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, свідчили, що тромбоцитопенія при госпіталізації була асоційована з п'ятикратним підвищенням ризику смерті в подальшому; у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 надалі вихідний рівень тромбоцитів був нижчим у середньому на  $31 \cdot 10^9$ /л.

Враховуючи наявні на сьогодні дані, експерти ISTH рекомендують визначати **всім пацієнтам із COVID-19 протромбіновий час, D-димер і кількість тромбоцитів**. Ці показники можуть допомогти у стратифікації пацієнтів, яким необхідна госпіталізація та інтенсивне спостереження (рисунк). При аналізі показників, що характеризують гемостаз, слід враховувати супутні захворювання або застосування антикоагулянтів в анамнезі, що може спричинити поганий прогноз захворювання.



Рисунк. Алгоритм менеджменту пацієнтів із COVID-19 та коагулопатією

## Моніторинг маркерів коагуляції

Загальноприйнятною практикою в більшості відділень інтенсивної терапії є моніторинг маркерів гемостазу для виявлення наростаючої коагулопатії. Крім визначення рівнів **D-димеру, протромбінового часу** і кількості тромбоцитів доцільно також проводити моніторинг рівня **фібриногену**. У дослідженні N. Tang та співавтори (2020) продемонстрували, що у 71,4% пацієнтів, які в подальшому померли внаслідок тяжкого перебігу COVID-19, на 4-ту добу захворювання були відзначені ознаки дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), тоді як серед пацієнтів, які вижили, ДВЗ діагностувався лише у 0,6% випадків (Wada H. et al., 2013). Також у цьому дослідженні встановлено, що серед померлих у подальшому пацієнтів на 10-ту і 14-ту добу виявлялося істотне підвищення рівня D-димеру і протромбінового часу, а також зниження рівня фібриногену; дослідниками також виявлено зниження рівня антитромбіну III, проте цей показник недоступний для визначення в більшості лабораторій.

З урахуванням цього дослідження та публікацій щодо септичної коагулопатії моніторинг рівня **D-димеру, фібриногену, протромбінового часу** і кількості тромбоцитів може бути корисним у стратифікації ризику пацієнтів із COVID-19 (Taylor F.B. et al., 2001; Levi M. et al., 2009). Погіршення цих параметрів є підставою для агресивніших терапевтичних схем, включно із застосуванням «експериментальних» методів терапії та препаратів крові. Поліпшення цих показників, навпаки, є підставою для ослаблення деяких із терапевтичних впливів, за умов відповідності динаміки лабораторних показників до загального стану пацієнта.

## Менеджмент пацієнтів із COVID-19 та коагулопатією

Ця інформація базується виключно на даних про зв'язок підвищення рівня D-димеру з високою смертністю при COVID-19, а також на інформації щодо підвищення смертності пацієнтів із сепсисом при супутній коагулопатії. Придушення генерації тромбіну у пацієнтів із сепсисом може покращувати прогноз. У цьому контексті єдиним загальнодоступним лікувальним заходом для всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 є НМГ у профілактичній дозі за відсутності протипоказань (активна кровотеча чи кількість тромбоцитів  $<25 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Експерти підкреслюють, що НМГ слід призначати всім госпіталізованим пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19, а не лише тим, хто опинився в реанімації у критичному стані. У хворих із вираженим порушенням ниркової функції при призначенні НМГ є потреба у здійсненні додаткового лабораторного контролю. До часу публікації поточної версії цих рекомендацій отримано дані, що застосування НМГ у профілактичній дозі асоціюється зі знижен-

ням смертності у пацієнтів із COVID-19 в тому разі, якщо вихідний рівень **D-димеру підвищений у  $\geq 6$  разів, або якщо значення індексу («сепсис-індукованої коагулопатії» (SIC)  $\geq 4$  балів. Крім того, НМГ знижували ймовірність епізодів венозної тромбоемболії у пацієнтів із COVID-19 у критичному стані. Встановлено, що НМГ мають протизапальну дію, що може принести додаткову перевагу при COVID-19, у патогенезі якої підвищення рівня прозапальних цитокінів відіграє велику роль.**

Кровотечі є досить рідкісними ускладненнями у пацієнтів із COVID-19. Якщо кровотеча все ж розвивається, необхідно дотримуватися тих принципів трансфузійної терапії, які рекомендовані для корекції септичної коагулопатії. На сьогодні запропоновано декілька експериментальних підходів до лікування COVID-19, включно із введенням антитромбіну, рекомбінантного тромбомодуліну і гідроксихлорохіну в рамках гіпотези «імунотромбозу». Передбачається, що поєднане застосування цих препаратів дозволить досягти придушення генерації тромбіну та імуносупресивної дії.

## Список використаної літератури

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al.** (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>).
- Huang C., Wang Y., Li X. et al.** (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 497–506.
- Levi M., Toh C.H., Thachil J. et al.** (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br. J. Haematol.*, 145: 24–33.
- Tang N., Li D., Wang X. et al.** (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 18(4): 844–847.
- Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K. et al.** (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.*, 86: 1327–1330.
- Thachil J., Tang N., Gando S. et al.** (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Wiley Online Library*, March 25 (<https://doi.org/10.1111/jth.14810>).
- Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al.** (2013) Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. J. Thromb. Haemost.* (<https://doi.org/10.1111/jth.12155>).
- Williamson D.R., Albert M., Heels-Ansdell D. et al.** (2013) Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis. *Chest.*, 144(4): 1207–1215.
- Zhang J., Zhou L., Yang Y. et al.** (2019) Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet* ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30071-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30071-0)).

Анна Хиць