

В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук², М.В. Третьякова³,
Д. Риццо^{1,4}, Ж.-К. Грис^{1,5}, И. Элалами^{1,6}, В.Н. Серов⁷, А.С. Шкода⁸, Н.В. Самбунова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская
Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

⁵ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

⁶ Медицинский Университет Сорбонна, **Университетский Госпиталь Тенон**, Париж,
Франция

⁷ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова,
Москва, Российская Федерация

⁸ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская
Федерация

COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2

В статье рассматриваются вопросы нарушения системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Нарастание коагулопатии, характерной для диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) — ключевой признак ухудшения состояния и неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19. Приводятся данные, полученные китайскими коллегами, согласно которым значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти. Также освещены предварительные рекомендации Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020) по определению таких маркеров, как D-димер, протромбиновое время и количество тромбоцитов в качестве значимых прогностических маркеров у тяжелых COVID-19 больных. Обосновывается необходимость антикоагулянтной терапии у госпитализированных больных. В статье обсуждаются особенности сепсиса у беременных. Приводятся данные метаанализа 19 исследований, посвященных оценке осложнений и исходов беременности у пациенток с различными коронавирусными инфекциями. Несмотря на осложненное течение беременности, не отмечено ни одного случая вертикальной передачи вирусной инфекции. В патогенезе тяжелых осложнений COVID-19 с формированием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной дисфункции ведущую роль играют супервоспаление и цитокиновый шторм. В статье в связи с вирусным сепсисом обсуждается роль гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза как гипервоспалительного синдрома, характеризуемого фульминантной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью, роль гиперферритинемии в прогнозировании исходов тяжелого сепсиса. Обсуждаются группы пациентов высокого риска развития летальных исходов, а также необходимость антикоагулянтной и антицитокиновой терапии у больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гиперферритинемия, коагулопатия, ДВС-синдром, имунотромбоз, супервоспаление, низкомолекулярные гепарины, пентоксифиллин, антицитокиновая терапия, сепсис и беременность.

(Для цитирования: Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., Грис Ж.-К., Элалами И., Серов В.Н., Шкода А.С., Самбунова Н.В. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2. Вестник РАМН. 2020;00(0):XXX–XXX. doi: XXXX)

V.O. Bitsadze¹, J.Kh. Khizroeva¹, A.D. Makatsariya¹, E.V. Slukhanchuk²,
M.V. Tretyakova³, G. Rizzo^{1,4}, J.-C. Gris^{1,5}, I. Elalamy^{1,6}, V.N. Serov⁷, A.S. Shkoda⁸,
N.V. Samburova¹

¹ The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Medical Center LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁵ University Montpellier, Montpellier, France

⁶ Medicine Sorbonne University, **University Hospital Tenon**, Paris, France

⁷ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁸ LA Vorokhobov City Clinical Hospital 67, Moscow, Russian Federation

COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 2

The article discusses the issues of hemostatic system disorders in patients with COVID-19. Strengthening the coagulopathy characteristic of DIC-syndrome, is a key sign of deterioration and an unfavorable prognosis in COVID-19 patients. Data obtained by Chinese colleagues demonstrates that a significantly increased level of D-dimer is one of the predictors of death. The article also highlights the preliminary recommendations of the International society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH, 2020) to identify markers such as D-dimer, prothrombin time and platelet count as significant predictive markers in severe COVID-19 patients. The necessity of anticoagulant therapy in hospitalized patients is justified. The article discusses the features of sepsis in pregnant women. Data from a meta-analysis of 19 studies evaluating pregnancy complications and outcomes in patients with various coronavirus infections are presented. Despite the complicated course of pregnancy, there were no cases of vertical transmission of viral infection. In the pathogenesis of severe COVID-19 complications with the formation of severe acute respiratory distress syndrome, multi-organ dysfunction, super inflammation and cytokine storm play a leading role. In connection with viral sepsis, the article discusses the role of hemophagocytic lymphohistiocytosis as a hyperinflammatory syndrome characterized by fulminant and fatal hypercytokinemia with multiple organ failure, the role of hyperferritinemia in predicting the outcomes of severe sepsis. Groups of patients at high risk of death are discussed, as well as the need for anticoagulant and anti-cytokine therapy in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, hemophagocytic lymphohistiocytosis, hyperferritinemia, DIC-syndrome, immunothrombosis, hyper-inflammation, low-molecular-weight heparin, pentoxifylline, anticytokine therapy, sepsis and pregnancy.

(For citation: Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Tretyakova MV, Rizzo G, Gris J-C, Elalamy I, Serov VN, Shkoda AS, Samburova NV. COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;00(0):XXX-XXX. doi: XXX)

COVID-19 и коагулопатия

Одним из наиболее неблагоприятных прогностических признаков септических пациентов является коагулопатия. Хотя сегодня роль диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в патогенезе септического шока хорошо известна, в то же самое время надо признать, что в основном сепсис и септический шок хорошо изучены при бактериальной инфекции. Возможно, обусловленные COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) нарушения могут иметь свои особенности. Тем не менее существование определенных неспецифических универсальных ответов организма, к

которым относятся ДВС, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), а также подтвержденное наличие цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома у тяжелых пациентов с COVID-19, дают основание полагать, что у них имеет место развитие коагулопатии с блокадой микроциркуляции, нарушением перфузии органов и в финале — полиорганной недостаточности. Именно потому так важно было получить данные о функционировании системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Последние данные подтвердили, что нарастание коагулопатии, характерной для ДВС-синдрома, — ключевой признак ухудшения состояния и неблагоприятного прогноза у больных COVID-19. N. Tang и соавт. [1] определили, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти. Они отметили, что у умерших показатель D-димера составлял в среднем 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель был 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл. Уровень D-димера при поступлении был выше у тех пациентов, которые нуждались в реанимационной поддержке. N. Tang с колл. наблюдали развитие ДВС-синдрома на 4-й день у 71,4% умерших от COVID-19 пациентов и только у одного (0,6%) пациента, который выжил [1]. Отмечается также, что у лиц с тяжелым течением острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV2), поступивших в отделения интенсивной терапии, отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (interleukin, IL) 2 и 7, гранулоцитарного-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), IFN γ -индуцибельного белка (interferon-gamma inducible protein, IP10), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP1), макрофагального белка воспаления альфа (macrophage inflammatory protein, MIP1 α) и фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha, TNF α), что позволяет предположить, что у них мог развиться эффект цитокинового шторма.

В большинстве отделений интенсивной терапии принято проводить мониторинг гемостатических маркеров для выявления ухудшающейся коагулопатии. Китайские коллеги показали, что уровень D-димера при поступлении был выше у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Пациентов, у которых уровень D-димера был повышен в 3–4 раза, следует госпитализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина.

Другими значимыми диагностическими тестами являются протромбиновое время и количество тромбоцитов. Протромбиновое время было незначительно пролонгировано у невыживших — 15,5 (диапазон 14,4–16,3) сек против 13,6 (13,0–14,3) сек у выживших; нормальный диапазон — 11,5–14,5 сек [2].

Тромбоцитопения является своего рода предиктором высокой смертности при сепсисе. G. Lippi и колл. [3] провели метаанализ 9 исследований с участием 1779 пациентов с COVID-19, из них у 399 (22,4%) заболевание протекало в тяжелой форме. Количество тромбоцитов также было значительно ниже у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Прогностически неблагоприятным был уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$; у наиболее тяжелых пациентов уровень тромбоцитов варьировал от 35 до $29 \times 10^9/\text{л}$. Помимо этих тестов, важным в прогностическом плане является снижение уровня фибриногена.

Основываясь на доступной в настоящее время литературе, Международное общество тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020) рекомендует определение D-димера, протромбинового времени и количества тромбоцитов (в порядке убывания прогностической ценности) у всех пациентов с инфекцией COVID-19. Это может помочь в стратификации пациентов, которым требуются госпитализация и тщательный мониторинг [3].

Мониторинг протромбинового времени, D-димера, количества тромбоцитов и фибриногена может помочь и в определении прогноза госпитализированных пациентов с

COVID-19. Если эти параметры ухудшаются, необходима более агрессивная поддержка в критических ситуациях, и следует рассмотреть вопрос о более «экспериментальной» терапии и поддержке препаратами крови в зависимости от ситуации. Если эти параметры стабильны или улучшаются, это дает дополнительную уверенность в постепенном прекращении лечения, если это также подтверждается и клиническим состоянием пациента.

Нарастание лабораторных и клинических признаков ДВС у пациентов с COVID-19 свидетельствует о высочайшем риске быстрого развития септического шока и полиорганной недостаточности, что значительно увеличивает риск смерти. Замедление темпов образования тромбина является, наряду с другими лечебными мероприятиями, необходимым компонентом терапии, позволяющим прервать интенсивность тромботического шторма, усиливаемого цитокиновым штормом, и снизить риск смерти у тяжелых больных. Таким образом, пациентам с COVID-19 показано назначение антикоагулянтной терапии. Единственным широкодоступным препаратом выбора в этом отношении являются препараты группы низкомолекулярных гепаринов. Профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина следует назначать **всем** пациентам, включая некротических больных, которым требуется госпитализация по поводу инфекции COVID-19, при отсутствии каких-либо противопоказаний (**активное кровотечение, количество тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$**), рекомендуется мониторинг **клиренса креатинина** при тяжелой почечной недостаточности (аномальные протромбиновое время или активированное частичное тромбопластиновое время не являются противопоказанием) [2]. Антикоагулянтная терапия у этих больных ассоциировалась с лучшим клиническим исходом по сравнению с теми, кто не принимал низкомолекулярных гепаринов. Особое значение имеет раннее начало антикоагулянтной терапии у пациентов с коморбидными состояниями, предрасполагающими к повышенному риску тромбообразования (сердечно-сосудистые заболевания; тромбозы в анамнезе, особенно рецидивирующие; системные аутоиммунные заболевания; заболевания, сопровождающиеся провоспалительным статусом; антифосфолипидный синдром и/или известная генетическая тромбофилия; ожирение; метаболический синдром; сахарный диабет; онкологические заболевания; гормональная контрацепция или менопаузальная гормональная терапия у женщин и др.). Отдельно следует отметить, что у госпитализированных пациентов также присутствует и иммобилизация как фактор риска, в том числе и тромбоэмболических осложнений, что еще раз требует крайне внимательной оценки, в частности рисков венозного тромбоэмболизма. В этом смысле весьма показателен тот факт, что по крайней мере в Москве смерть **большинства** больных COVID-19 происходила от осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии, или утяжеления хронических заболеваний.

COVID-19: беременность и роды

Беременные женщины — это особая группа населения, подверженная большему риску развития сепсиса, чем население в целом [4]. В литературе было несколько сообщений о материнском сепсисе, вызванном гриппом, вирусом простого герпеса, вирусом ветряной оспы и чикунгуньи [5–10].

По оценкам исследования Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study, GBDS), характеризующего смертность и инвалидность от основных заболеваний, травм и факторов их риска, в 2015 г. смертность от материнского сепсиса и других инфекций во **всем** мире достигла 17 900 случаев, что составляет 6,5% от общего числа смертей от материнской расстройств [11]. Заболеваемость материнским сепсисом составляет около 41–49 на 100 000 беременностей с уровнем смертности 1,8–4,5% в Соединенном Королевстве и Соединенных Штатах [12]. В последние десятилетия

отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности матерей. Однако неизвестна доля вирусного сепсиса в общей структуре материнского сепсиса.

Концепция о том, что беременность связана с подавлением иммунитета, создала представление о беременности как о состоянии иммунологической «слабости» и, следовательно, повышенной подверженности инфекционным заболеваниям. Иммунная система беременной женщины сложна и достаточно «деликатно» сбалансирована. Она толерантна к отцовским антигенам и аллогенному плоду, и в то же самое время она эффективно работает на выявление и защиту материнского организма от вторжения патогенных микроорганизмов, оберегая, таким образом, беременную женщину и плод [13].

Иммунологические характеристики во время беременности зависят от срока беременности. Провоспалительный T1-хелперный иммунный ответ (T-helper cell type 1, Th1) с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, таких как IL6, IL8 и TNF α , наблюдается у беременных женщин в течение первого триместра беременности, что имеет решающее значение для распознавания беременности — имплантации эмбриона, плацентации и начального роста плода. В последующие недели, во 2-м триместре, у беременных ослабевает Th1-тип реагирования иммунной системы и начинает в большей степени превалировать противовоспалительный Th2-тип иммунного ответа с характерным повышением уровней простагландина E2, IL4 и IL10, в то время как плод быстро растет. Перед родами иммунная система вновь возвращается к провоспалительному Th1-типу функционирования, что является необходимым условием «включения» механизмов, отвечающих за подготовку и инициацию родов [14]. Особенностью функционирования иммунной системы у беременной женщины является также пониженный уровень иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G и уменьшение количества лимфоцитов T-хелперов на протяжении всей беременности [15].

Очевидно, что иммунный ответ материнского организма претерпевает последовательно изменения в зависимости от срока беременности, но вовсе не подавляется постоянно. Уникальные иммунные реакции приводят к различным реакциям на патогены, что делает беременных женщин более восприимчивыми к некоторым патогенам в зависимости от срока беременности. Помимо этого, локальный плацентарный иммунитет также влияет на системный иммунный ответ матери на чужеродные микроорганизмы. Например, субклинически протекающая вирусная инфекция в плаценте может повлиять на иммунную систему матери и повысить ее восприимчивость к различным патогенам, включая вирусы [16].

Результаты недавнего метаанализа 19 исследований, посвященного оценке осложнений и исходов беременности у пациенток с различными коронавирусными инфекциями, показали, что беременность в условиях заболевания COVID-19 ассоциируется с более высокими показателями невынашивания беременности, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения и случаев перинатальной смерти. Ни в одном случае не наблюдалось вертикальной передачи инфекции [17]. Всего было проанализировано 79 беременностей, протекающих на фоне коронавирусной инфекции: 41 (59%) с COVID-19, 12 (15,2%) с ближневосточным респираторным синдромом (middle east respiratory syndrome, MERS) и 26 (32,9%) с SARS (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS). Большинство женщин (49 из 52; 89,3%) с коронавирусной инфекцией, как правило, сначала получали антибиотики широкого спектра действия, а затем противовирусную терапию и глюкокортикостероиды — 67,7 (37/51) и 29,8% (12/31) случаев соответственно. Диагноз пневмонии был поставлен в 91,8% случаев, и наиболее распространенными симптомами были лихорадка (82,6%), кашель (57,1%), одышка (27,0%). При всех видах коронавирусных инфекций частота невынашивания беременности составила 39,1%, частота преждевременных родов до 37 нед — 24,3%, преждевременный дородовой разрыв околоплодных оболочек — 20,7%, преэклампсия — 16,2%, задержка роста плода — 11,7%; 84% женщин родоразрешены

путем операции кесарева сечения; частота перинатальной смерти составила 11,1%; 57,2% новорожденных поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В 6 исследованиях сообщалось о наличии инфекции COVID-19 во время беременности. Данных о невынашивании беременности в связи с COVID-19, возникшей в течение первого триместра, не было. У 41,1% пациенток с COVID-19 наиболее распространенным неблагоприятным исходом беременности были преждевременные, ранее 37 нед, роды. Преждевременное излитие околоплодных вод произошло в 18,8% случаев (у 5 из 31; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,8–33,5), в то время как частота беременностей, осложнившихся преэклампсией, составляла 13,6% (1/12; 95% ДИ 1,2–36,0), при этом не было зарегистрировано ни одного случая задержки роста плода. Частота кесарева сечения составила 91% (38/41; 95% ДИ 81,0–97,6), перинатальной смерти — 7% (2/41; 95% ДИ 1,4–16,3), включая одно мертворождение и одну неонатальную смерть. У 43% (12/30; 95% ДИ 15,3–73,4) плодов развился фетальный дистресс; 8,7% (1/10; 95% ДИ 0,01–31,4) новорожденных госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Количество баллов по шкале Apgar < 7 через 5 мин было присвоено 4,5% новорожденных (1/41; 95% ДИ 0,4–12,6); не было зарегистрировано ни одного случая неонатальной асфиксии. Наконец, ни у одного из новорожденных не было признаков вертикальной передачи вируса.

Несмотря на то, что большинство сообщений свидетельствуют об отсутствии вертикальной передачи вируса, необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 на течение беременности и организм как матери, так и плода. Нельзя забывать, что новые данные накапливаются ежедневно, и информация постоянно обновляется. Возможно, в ближайшее время мы получим другие результаты [17].

Некоторые особенности вирусного сепсиса и возможности терапии больных COVID-19

Согласно имеющейся на сегодняшний день статистике, среди причин смертности при COVID-19 на первом месте находится дыхательная недостаточность вследствие острого респираторного дистресс-синдрома. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — это малоизученный гиперовоспалительный синдром (в условиях ССВО), характеризующийся фульминантной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью [18]. У взрослых гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз чаще всего вызывается вирусными инфекциями и возникает в 3,7–4,3% случаев сепсиса [19]. Основные симптомы, характерные для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, — это неремиттирующая лихорадка, цитопения и гиперферритинемия [20]. Поражение легких, включая острый респираторный дистресс-синдром, встречается примерно у 50% пациентов [21]. Цитокиновый профиль зависит от тяжести заболевания и характеризуется повышением IL2, IL7, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α и TNF α [22]. Предикторами летальности из недавнего ретроспективного многоцентрового исследования 150 подтвержденных случаев COVID-19 в Ухане (Китай) являлись повышенный уровень ферритина (в среднем 1297,6 нг/мл у невыживших против 614,0 нг/мл у выживших; $p < 0,001$) и IL6 ($p < 0,0001$) [22, 23]. По сути, эти данные свидетельствовали о том, что смертность может быть обусловлена избыточным воспалением (тяжелый ССВО-шок) в условиях вирусной инфекции. Все пациенты с тяжелой формой COVID-19 должны быть обследованы на предмет супервоспаления и цитокинового шторма с использованием лабораторных (повышение ферритина в крови, снижение количества тромбоцитов или скорости оседания эритроцитов) и клинических проявлений в соответствии со шкалой H-Score (табл.). H-score позволяет рассчитать вероятность наличия вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Количество баллов выше 169 на 93% чувствительны и на 86% специфичны для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Гемофагоцитоз костного мозга не является обязательным для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Согласно итальянским рекомендациям Национального института инфекционных болезней (National Institute for the Infectious Diseases, NIID) [24], при ведении больных COVID-19, помимо повышения ферритина в крови, снижения количества тромбоцитов или скорости оседания эритроцитов как маркеров воспаления, крайне важен мониторинг таких показателей, как D-димер, фибриноген, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, триглицериды, что, безусловно, с нашей точки зрения, имеет крайне важное значение для суждения о масштабе как ССВО и цитокинового шторма, так и нарушений гемостаза и нарастания риска тромботических или (наблюдается реже при COVID-19) геморрагических осложнений, а также развития тромбоза микроциркуляции и полиорганной недостаточности.

На сегодняшний день этиотропная терапия больных COVID-19 еще не разработана. Можно выделить 2 больших направления:

- 1) работа над созданием вакцины, что позволит создать иммунитет у неинфицированных людей и предупредить развитие заболевания, а соответственно, и пандемии;
- 2) терапия уже заболевших COVID-19.

Оптимальная терапия пока не разработана и находится в стадии поиска. Основное внимание привлечено:

- к торможению цитокинового шторма (мишени — IL1, система комплемента, ингибиторы янус киназы);
- противовирусным препаратам (используемым при лечении ретровирусов — ВИЧ);
- иммунной терапии с использованием внутривенного иммуноглобулина и реконвалесцентной плазмы;
- блокаде связывания вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 и CD147 на поверхности клеток слизистой оболочки дыхательных путей, эндотелия, тромбоцитов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др;
- торможение тромботического шторма и ДВС.

Международные сообщества врачей и исследователей сегодня призывают к совместной работе по выработке и оценке оптимальных методов терапии. Одним из инициированных сегодня международных исследований является «9 ARMS INTERNATIONAL TRIAL FOR CYTOKINE STORM». Это рандомизированное открытое контролируемое исследование, основной целью которого является оценка эффективности и безопасности иммунных препаратов в предотвращении смерти у пациентов с COVID-19 и цитокиновым штормом (подразумевается применение таких препаратов, как иммуноглобулин внутривенно / реконвалесцентная плазма, колхицин/тоцилизумаб (ингибитор IL6)/анакинра (ингибитор IL1b) или канакинумаб (ингибитор IL1b) [25]. Обсуждается включение в исследование применения циклоспорина/талидомида совместно с глюкокортикостероидами в тяжелых случаях цитокинового шторма. Хотя надо отметить, что предварительные результаты китайских и итальянских исследователей свидетельствуют об отсутствии положительного эффекта глюкокортикостероидов у больных пневмонией и COVID-19. Как и во время предыдущих пандемий (тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром), глюкокортикостероиды обычно не рекомендуются и могут усугубить повреждение легких, связанное с COVID-19. Однако при тяжелом ССВО иммуносупрессия, возможно, будет благотворной. Повторный анализ данных 3-го этапа рандомизированного контролируемого исследования блокады IL1 анакинрой (Anakinra) при сепсисе показал значительное преимущество выживаемости у пациентов с тяжелым ССВО без увеличения побочных эффектов [26].

Влияние на систему комплемента также является патогенетически обоснованным у пациентов с ССВО и цитокиновым штормом, который в свою очередь вызывает активацию компонента с формированием мембраноатакующего комплекса. Экулизумаб (Eculizumab) подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируются расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9 [27].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование тоцилизумаба (Tocilizumab) (блокада рецепторов IL6, лицензированная для синдрома высвобождения цитокинов) было одобрено в Китае у пациентов с пневмонией COVID-19 и повышенным уровнем IL6.

Ингибирование янус-киназы (janus kinases, JAK) может влиять как на воспаление, так и на проникновение вируса COVID-19 в клетку [28].

В настоящее время лечение COVID-19 пациентов пока сводится к применению при легких формах и средней степени тяжести гидроксихлорохина ± азитромицин или других антибиотиков широкого спектра действия или с известной чувствительностью, ассоциированной с вирусом инфекции, и/или противовирусные препараты, применяемые при лечении ВИЧ — лопинавир/ритонавир или, как альтернатива, дарунавир [29].

Гидроксихлорохин давно и широко применяется при лечении малярии, а также при ряде ревматологических заболеваний. Более того, гидроксихлорохин начал применяться и у больных с рефрактерными к стандартной терапии формами антифосфолипидного синдрома, в том числе при так называемом акушерском антифосфолипидном синдроме (hibiscus trial — испытание гибискуса) [30]. Препарат обладает противовоспалительным эффектом, снижает уровень провоспалительных цитокинов IL1, IL6. Гидроксихлорохин повышает лизосомальный pH в антигенпрезентирующих антигенпредставляющих клетках. Повышение внутриклеточного pH приводит к замедлению антигенного ответа и уменьшает связывание пептидов рецепторов главного комплекса гистосовместимости. При воспалительных состояниях гидроксихлорохин блокирует толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR) [31]. Toll-подобный рецептор 9, который распознает ДНК-содержащие иммунные комплексы, приводит к выработке интерферона и заставляет дендритные клетки созревать и представлять антиген Т-клеткам. Гидроксихлорохин, снижая сигнализацию TLR, уменьшает активацию дендритных клеток и воспалительный процесс. TLR — это клеточные рецепторы для микробных продуктов, которые индуцируют воспалительные реакции через активацию врожденного иммунитета. Надо заметить, что и при SARS-CoV и MERS препарат также применялся с успехом. Тем не менее, данные об эффективности и безопасности гидроксихлорохина все еще противоречивы и вопрос требует дальнейшего изучения. Скорее всего, компрометирующими терапию, моментами являются способность гидрок взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, а также риск развития побочных эффектов у пациентов при применении нагрузочных доз у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в первую очередь, сердца, печени, почек и глазными болезнями.

Более ранние исследования показали, что потенциальное противовирусное действие этого препарата при MERS и птичьим гриппе H5N1 может зависеть от нескольких механизмов, таких как изменение pH клеточной мембраны, которое необходимо для слияния вирусов, и вмешательство в гликозилирование вирусных белков. Было показано, что гидроксихлорохин обладает аналогичной, если не лучшей, эффективностью *in vitro* в отношении SARS-COV-2. Недавнее исследование продемонстрировало *in vitro* эффективность хлорохина и ремдесивира в ингибировании репликации SARS-COV-2 [32]. Кроме того, появляющиеся сообщения из Китая свидетельствуют о том, что хлорохин продемонстрировал превосходство в снижении как тяжести, так и продолжительности заболевания без существенных побочных явлений

почти у 100 пациентов. В свете этих результатов экспертная группа консенсуса в Китае рекомендовала хлорохин для лечения COVID-19. Тем не менее следует с осторожностью подходить к назначению гидроксихлорохина в группах пациентов с коморбидными состояниями. Побочные эффекты могут включать в себя удлинение QT на электрокардиограмме, снижение судорожного порога, анафилаксию или анафилактоидную реакцию, нервно-мышечные нарушения, нервно-психические расстройства, панцитопению, нейтропению, тромбоцитопению, анемию, гепатит. При порфирии, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), эпилепсии, сердечной недостаточности, недавнем инфаркте миокарда применять препарат противопоказано. Более того, перед назначением хлорохина и гидроксихлорохина необходимо исключать наличие дефицита G6PD.

Рекомендованный ISTH низкомолекулярный гепарин у пациентов с COVID-19, помимо антикоагулянтного эффекта, в условиях ССВО проявляет также, по-видимому, противовоспалительные (антицитокиновые) свойства, которые могут быть дополнительным преимуществом при коронавирусной инфекции [2, 33].

Учитывая особую значимость системы протеина С при сепсисе, многообещающей представляется терапия рекомбинантным тромбомодулином и препаратами активированного протеина С, которые показали свою эффективность и отсутствии повышенного риска геморрагических осложнений при бактериальном сепсисе. В исследовании G. Bernard и соавт. [34] показано, что применение дротрекогина альфа (рекомбинантного активированного протеина С) позволяет снизить уровень D-димера и IL6 в плазме и значительно увеличить выживаемость по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что этот препарат эффективен лишь при дефиците эндогенного протеина С. Исследование международной оценки эффективности и безопасности рекомбинантного протеина С при тяжелом сепсисе (Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis, PROWESS) [34] показало, что рекомбинантный человеческий активированный протеин С (дротрекогин альфа активированный) уменьшает 28-дневную летальность от любых причин у больных с тяжелым сепсисом. Комитет по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами (Food and Drug Administration, FDA) США одобрил дротрекогин альфа для лечения только больных с тяжелым сепсисом, но, основываясь на анализе данных, полученных в исследовании PROWESS, ограничился разрешением лечения больных, имеющих высокий риск смерти (что определяется по шкале острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья APACHE). Такое решение мотивировалось тем, что в исследовании PROWESS у больных с дисфункцией двух или более органов, пролеченных дротрекогином альфа, отмечалось уменьшение относительного риска смерти на 22% при одинаковом риске кровотечения в сравнении с общей популяцией больных. С другой стороны, у больных с недостаточностью одного органа лечение дротрекогином альфа сопровождалось статистически недостоверным уменьшением риска 28-дневной летальности от всех причин. В последующих исследованиях появились новые данные в пользу применения дротрекогина альфа при сепсисе [34]. Так, была доказана безопасность одновременного назначения дротрекогина альфа и низких доз низкомолекулярного гепарина при тяжелом сепсисе [35]. Следует отметить, что, учитывая антикоагулянтную и одновременно мощную противовоспалительную активность активированного протеина С, терапия дротрекогином альфа у ряда пациентов с тяжелым сепсисом может быть многообещающей.

Препараты рекомбинантного антитромбина как важнейшего естественного антикоагулянта также могут быть весьма эффективны у пациентов с сепсисом и ДВС, когда имеет место снижение уровня антитромбина в результате коагулопатии потребления.

Ингибиторы фосфодиэстераз (пентоксифиллин, дипиридамол) также могут рассматриваться как дополнительная терапия больных COVID-19 [36]. Пентоксифиллин

обладает тремя основными важнейшими свойствами — улучшением реологических свойств крови, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Ингибция фосфодиэстеразы вызывает повышение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что в свою очередь обуславливает торможение синтеза $\text{TNF } \alpha$. Наиболее важный эффект пентоксифиллина — улучшение деформируемости эритроцитов. Предотвращая потерю эритроцитами ионов калия, пентоксифиллин снижает наклонность эритроцитов к гемолизу, что в условиях высокой вероятности блокады микроциркуляции при сепсисе и ССВО играет исключительно важную роль. Более того, пентоксифиллин тормозит адгезию гранулоцитов к эндотелию и снижает экспрессию их поверхностных антигенов CD11a, CD11b, CD11c и CD18, что способствует уменьшению микроциркуляторных нарушений. Применение пентоксифиллина при лечении геморрагического и эндотоксического шока с высокой достоверностью увеличивало выживаемость пациентов.

В последнее время несколько клинических испытаний и исследований на животных продемонстрировало эффективность пентоксифиллина в лечении фиброза путем ослабления и реверсирования фиброзных поражений, что делает весьма перспективным и многообещающим применение препарата у пациентов с COVID-19 [36]. Пентоксифиллин может действовать в качестве потенциального антифиброзного агента и у человека, ингибируя пролиферацию клеток и/или отложение коллагена в клетках, ответственных за накопление внеклеточного матрикса. Этот эффект опосредуется в основном путем внеклеточной деградации коллагена, но не снижением синтеза коллагена [37]. Наиболее важными в семействе протеаз, участвующих в жестком контроле внеклеточного матрикса, являются матриксные металлопротеиназы (ММП). В то время как одни ММП снижают процесс фиброза, другие способствуют его развитию. В дополнение к своим ферментативным свойствам ММП способны активировать цитокины, факторы роста и рецепторы клеточной поверхности. Одной из ММП, занимающей центральное место в патогенезе неоплазии и легочного фиброза, является металлопротеиназа 3-го типа (ММП3). Гистологическое исследование ткани фиброзированных легких у больных, перенесших вирусную инфекцию, демонстрирует избыточное депонирование ММП3 [38]. В эксперименте пентоксифиллин значительно снижает экспрессию генов профибротических металлопротеиназ — ММП1 (известную как коллагеназа-1) и ММП3 (стромелизин-1). В настоящее время все еще ограничен арсенал антифибротических средств, которые могли бы эффективно тормозить фиброзные поражения, поэтому представляется целесообразным рассмотреть потенциальную клиническую значимость пентоксифиллина в профилактике фиброза у больных COVID-19.

Весьма интересным представляется сообщение из Китая об успешном применении дипиридамола (DIP) наряду с низкомолекулярным гепарином у пациентов с COVID-19 [39]. Дипиридамол, являясь антиагрегантом и вазодилатором, ингибирует агрегационную активность тромбоцитов благодаря нескольким механизмам: ингибирует фосфодиэстеразу, блокирует обратный захват аденозина (который действует на A2-рецепторы тромбоцитов и активирует аденилатциклазу) и ингибирует синтез тромбосана A2. Ингибируя аденозиндезаминазу и фосфодиэстеразу III, дипиридамол повышает в крови содержание эндогенных антиагрегантов — аденозина и цАМФ, стимулирует выделение простациклина эндотелиальными клетками, тормозит захват аденозинтрифосфата эндотелием, что ведет к увеличению его содержания на границе между тромбоцитами и эндотелием. Дипиридамол в большей степени подавляет адгезию тромбоцитов, чем их агрегацию, удлиняет продолжительность циркуляции тромбоцитов. Согласно данным X. Liu и соавт. [39], дипиридамол подавлял репликацию COVID-19 *in vitro*, усиливал эффекты интерферона типа I и улучшал легочную патологию в модели вирусной пневмонии. При анализе 12 инфицированных COVID-19 пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию, было обнаружено, что добавление

дипиридамола ассоциировалось со значительным повышением количества тромбоцитов и лимфоцитов и снижением уровня D-димера по сравнению с контролем. Через 2 нед от начала лечения дипиридамолом 3 из 6 тяжелых пациентов (60%) и все 4 пациента с легкой формой заболевания (100%) были выписаны из больницы. Один больной в критическом состоянии с чрезвычайно высоким уровнем D-димера и лимфопенией, получающий DIP, умер. Все остальные пациенты находились в клинической ремиссии. Таким образом, включение DIP в терапевтические мероприятия при COVID-19 может быть потенциально эффективным через снижение репликации вируса, подавление избыточной реактивности тромбоцитов и адгезии последних к эндотелию, а также через влияние на иммунитет. Для подтверждения этих терапевтических эффектов необходимы более масштабные клинические испытания DIP [39].

Многочисленные субстанции, производимые нейтрофилами, являются точками приложения исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий, направленных на «нейтрофильную составляющую» в патогенезе тяжелых, плохо поддающихся стандартной терапии аутоиммунных тромбовоспалительных заболеваний и патологических состояний.

Анализ РНК-секвенирования цельной крови пациентов с васкулитом AAV (antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis) показал, что число гранулоцитов низкой плотности (low-density granulocytes, LDGs), способных продуцировать большое количество так называемых внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs), связано со степенью активности заболевания и резистентностью к терапии. Следовательно, в ситуациях с повышенной концентрацией LDGs пациенту требуется более агрессивная терапия. Транскриптомный анализ нейтрофилов показал, что гликопротеиновый лиганд-1 молекулы адгезии Р-селектина (PSGL-1) может являться потенциальной терапевтической мишенью при первичном антифосфолипидном синдроме. Так, в эксперименте у мышей с дефицитом PSGL-1, как оказалось, снижено образование NETs [40].

В заключение надо отметить, что несмотря на множество возможных точек приложения различных терапевтических подходов и появление новых субстанций, в настоящее время предпочтение нужно отдавать не только эффективным, но и максимально безопасным препаратам.

Заключение

Пандемия COVID-19 — величайший вызов всему человечеству и медицинскому сообществу в XXI веке. То, как человечество справится с этим вызовом, зависит от многих факторов, но именно на медицинское сообщество сегодня возложены основные надежды. Современная медицинская наука добилась больших успехов в области молекулярной биологии и медицины, использовании нанотехнологий и робототехники, но к атаке нового SARS-CoV-2 вируса оказалась не готова. В условиях интенсивного поиска оптимальной терапии и методов сдерживания распространения вирусной инфекции важнейшим вопросом является сохранение здоровья и жизни населения. Анализ причин смерти больных COVID-19 позволяет сделать заключение, что именно неадекватная активация реакций воспаления — супервоспаление с цитокиновым штормом — и чрезмерная активация системы гемостаза с тромботическим штормом играют основную роль в возникновении острого респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности и шока, а также венозного и артериального тромбоэмболизма. С момента открытия феномена Санарелли–Шварцмана прошло больше века (!), но фундаментальность и гениальность этого открытия во время пандемии COVID19 засияла новыми гранями. Именно этот феномен впервые продемонстрировал неразрывность иммунных, воспалительных и тромботических механизмов в развитии универсального неспецифического ответа организма на

специфические (инфекционные и т.д.) и неспецифические патогенные экзо- и эндогенные стимулы. Предсуществующая слабая активация воспаления (low-grade inflammation) и/или системы гемостаза может стать тем необходимым условием первого удара (first hit) или сенсibilизации организма, которое в реакции Санарелли–Шварцмана может приравняться к введению первой сублетальной инъекции эндотоксина. Внедрение вируса SARS-CoV2 (second hit — *второй удар*) в эпителиальные клетки дыхательных путей с развитием сначала местной реакции воспаления (интерстициального) в ткани легких может быстро приводить к генерализации воспаления и острому респираторному дистресс-синдрому вплоть до развития шока и полиорганной недостаточности. В то же время активация коагуляционного каскада и тромбоцитарного звена гемостаза в условиях цитокинового шторма, активации системы комплемента и формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек ведет к тромбированию сосудов, прежде всего микроциркуляторного звена. В случае предсуществующей тромбофилии многократно растут риски и тромбоэмболических осложнений.

Степень тяжести течения COVID-19 зависит от патогенности вируса, иммунокомпетентности организма и коморбидности. Сегодня уже известно, что вирус SARS-CoV2 высококонтагиозен, имеет тропность к эпителию слизистой оболочки нижних дыхательных путей и характеризуется быстрым развитием интерстициальной пневмонии с исходом в фиброз. В то же время при COVID-19 процент летальности меньше по сравнению с процентом летальности при ближневосточном респираторном синдроме MERS, вызываемом другим коронавирусом. Учитывая высокую скорость распространения вируса SARS-CoV2 в мире в отличие от SARS-CoV, количество умерших в мире людей, заболевших COVID-19, уже давно и значительно превысило такой же показатель при MERS. Таким образом, при относительно низком проценте летальности и одновременно высокой контагиозности вирус SARS-CoV2 уже стал причиной смерти более 83 тыс. человек в мире по состоянию на 08.04.2020; количество же случаев заражения вплотную приблизилось к 1,5 млн человек. Разный процент летальности при COVID-19 в разных популяциях во многом может быть связан с такими факторами, как разный иммунный статус, коморбидность и возраст пациентов.

Большая часть умерших пациентов, инфицированных SARS-CoV2, — это больные пожилого возраста и люди с тяжелыми коморбидными состояниями. С точки зрения клинических эффектов COVID-19 на здоровье и жизнь больных, важны:

- а) оценка краткосрочных эффектов и предупреждение летальности;
- б) оценка долгосрочных эффектов и профилактика поствоспалительного фиброза легких.

Согласно последним данным [41], даже у переболевших COVID-19 в бессимптомной форме при компьютерной томографии выявляются признаки поражения легких. Так, из 104 инфицированных на круизном лайнере Diamond Princess у 76 человек заболевание протекало бессимптомно. При последующем компьютерном томографическом обследовании изменения в легочной ткани по типу «матового стекла» было обнаружено у 41 (54%) человека. Этот тревожный факт не должен оставаться без внимания и требует дальнейшего изучения. Возможно, этот факт связан с особенностями коронавируса и чрезвычайной агрессивностью в отношении легочной ткани. Поэтому крайне важно выделять группы высокого риска развития летальных исходов при тяжелых формах заболевания с развитием таких осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром, шок и тромбоэмболические осложнения. С другой стороны, не менее важный аспект — профилактика последствий вирусного повреждения легких как в группе пациентов с тяжелым, так и с легким течением заболевания. К высоким группам риска следует относить пациентов, имеющих провоспалительный и/или протромботический статус, в частности:

- 1) аутоиммунные и ревматические заболевания, которые нередко сопровождаются как нарушениями иммунокомпетентности, так и провоспалительным статусом и

нередко активацией системы гемостаза: в первую очередь, это касается пациентов с циркуляцией антифосфолипидных антител;

- 2) сердечно-сосудистые заболевания: хорошо известно, что воспаление — неотъемлемый компонент атеротромбоза и других хронических воспалительных заболеваний;
- 3) сахарный диабет, метаболический синдромом, ожирение. Жировая ткань — источник провоспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) (способствует подавлению фибринолиза, что в условиях ССВО повышает риск микрофibrинирования сосудов микроциркуляции);
- 4) заболевания бронхолегочной системы — хроническая обструктивная болезнь легких и др.;
- 5) венозные и/или артериальные тромбозы в анамнезе;
- 6) известная генетическая тромбофилия и/или антифосфолипидный синдром. В условиях коронавирусной инфекции риск развития катастрофической формы антифосфолипидного синдрома высокий;
- 7) онкологические заболевания: пациенты с онкологическими заболеваниями представляют традиционно группу риска развития венозного тромбоза, в особенности получающие гормональную и/или химиотерапию;
- 8) гормональная заместительная (менопаузальная) терапия;
- 9) прием гормональных контрацептивов;
- 10) пожилой возраст: даже в отсутствии тяжелой коморбидности в пожилом возрасте нарастает интенсивность воспаления (так называемое воспаление низкой интенсивности, или *lowe-grade inflammation*). Считается, что *lowe-grade inflammation* является одним из механизмов старения человека.

Особого внимания заслуживают пациенты, получающие оральные антикоагулянты — варфарин или прямые ингибиторы фактора Ха (с нарушениями ритма сердца, искусственными клапанами сердца, после перенесенного тромбоза, с антифосфолипидным синдромом и т.д.). Мы считаем, что переход на низкомолекулярные гепарины в ситуации тяжелого течения ССВО более обоснован как с точки зрения снижения рисков геморрагических осложнений, так и возможного позитивного эффекта низкомолекулярного гепарина на цитокины, систему комплемента и взаимодействие между активированными тромбоцитами и эндотелием. **Применение оральных антикоагулянтов, в том числе новых, ограничено в связи с возможным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, применяемыми при COVID-19.**

Необходимость применения антикоагулянтов у больных COVID-19 в группах высокого риска тромботических осложнений на сегодняшний день не вызывает сомнения. Более того, в некоторых странах, в частности во Франции, США, уже подготовлены локальные национальные протоколы по профилактике тромботических осложнений у больных COVID-19. Среди существующих сегодня протоколов наиболее удачным нам представляется французский (Приложение 1), хотя, безусловно, он также будет претерпевать изменения и дополнения.

Учитывая роль цитокинового шторма и ДВС-синдрома в патогенезе нарушений у тяжелых больных COVID-19, с нашей точки зрения, именно терапия, направленная на **снижение уровня цитокинов и комплемент (анакинра, тоцилизумаб, экулизумаб и другие противовоспалительные препараты), а также избыточной тромбоцитоза (низкомолекулярный гепарин)**, на сегодняшний день играет определяющую роль в снижении рисков смерти этих больных. Включение ингибиторов фосфодиэстераз (в частности пентоксифиллина и дипиридамола) в качестве дополнительной терапии к низкомолекулярным гепаринам целесообразно для улучшения состояния тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза и, соответственно, перфузии тканей. С другой стороны, «антифибротический эффект» пентоксифиллина может быть дополнительным преимуществом при использовании пентоксифиллина у больных COVID-19. В этой связи

следует также обратить внимание на препарат с известным эффектом в отношении предупреждения развития фиброза тканей — доксициклин, одобренный FDA для использования в качестве ингибитора матричных металлопротеиназ и коллагеназы. Возможно, включение в схему лечения доксициклина в качестве антибиотика широкого спектра действия с дополнительным положительным эффектом в отношении предупреждения фиброза весьма обосновано.

В настоящее время ведутся исследования в разных направлениях по созданию оптимальной терапии больных COVID-19. И есть надежда, что в ближайшее время будут предложены более эффективные лечебные протоколы.

На протяжении всей истории врачи не раз сталкивались со сложными ситуациями, когда необходимо было сочетать свой клинический опыт с результатами больших исследований, чтобы определить, какие вмешательства имеют наибольшую эффективность и результативность. Однако сейчас необходимо в короткое время найти методы адекватной борьбы с пандемией COVID-19. До сих пор у медицины не было такого опыта.

То, что происходит сейчас, должно чему-то научить нас в будущем.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/jth.14810.
3. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
4. Lin G-L, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.
5. Hussain NY, Uriel A, Mammen C, Bonington A. Disseminated herpes simplex infection during pregnancy, rare but important to recognise. *Qatar Med J.* 2014;(1):61–64. doi: 10.5339/qmj.2014.11.
6. Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn IA. Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(6):694–699. doi: 10.1093/ajcp/85.6.694.
7. Escobar M, Nieto AJ, Loaiza-Orsorio S, et al. Pregnant women hospitalized with chikungunya virus infection, Colombia, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(11):1777–1783. doi: 10.3201/eid2311.170480.
8. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, et al. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.

9. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007;196:95–102. doi: 10.1007/s00430-006-0032-z.
10. Acosta CD, Knight M, Lee HC, et al. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2013;8:e67175. doi: 10.1371/journal.pone.0067175.
11. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31012-1.
12. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, et al. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.
13. Mason KL, Aronoff DM. Postpartum group a Streptococcus sepsis and maternal immunology. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(2):91–100. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01083.x.
14. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221(1):80–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
15. Benster B, Wood EJ. Immunoglobulin levels in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1970;77(6):518–522. doi: 10.1111/j.1471-0528.1970.tb03559.x.
16. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
17. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Online ahead of print. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
18. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503–1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
20. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020;102538. doi: [10.1016/j.autrev.2020.102538](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538).
21. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
22. 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.
23. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* Online ahead of print. 2020;1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli AT, et al. National institute for the infectious diseases “l. spallanzani” irccs. recommendations for COVID-19 clinical management. *Inf Dis Rep.* 2020;12(1):8543. doi: [10.4081/idr.2020.8543](https://doi.org/10.4081/idr.2020.8543).
25. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immun Canc.* 2018;6(1):56. doi: [10.1186/s40425-018-0343-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9).
26. Elloseily E, Weiser P, Elloseily EM, et al. "Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis" *Arthritis Rheum.* 2020;72(2):326–334. doi: 10.1002/art.41103.

27. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):56. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
28. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
29. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
30. Belizna C, Pregnolato F, Abad S, et al. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1153–1168. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.012.
31. Torigoe M, Sakata K, Ishii A, et al. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol.* 2018;195:1–7. doi: 10.1016/j.clim.2018.07.003.
32. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: [10.1038/s41421-020-0156-0](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0).
33. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015;2015:507151. doi: 10.1155/2015/507151.
34. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699–709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001.
35. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AW. Low-dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2002;347(13):1036–1037. doi: 10.1056/NEJM200209263471316.
36. Wen WX, Lee SY, Siang R, Ry K. Repurposing pentoxifylline for the treatment of fibrosis: an overview. *Adv Ther.* 2017;34(6):1245–1269. doi: [10.1007/s12325-017-0547-2](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0547-2).
37. Romanelli RG, Caligiuri A, Carloni V, et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor- β 1. *Br J Pharmacol.* 1997;122(6):1047–1054. doi: 10.1038/sj.bjp.0701484.
38. Yamashita CM, Dolgonos L, Zemans RL, et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179(4):1733–1745. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
39. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Med Rxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.27.20027557.
40. Etulain J, Martinod K, Wong SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood.* 2015;126(2):242–246. doi: [10.1182/blood-2015-01-624023](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-624023).
41. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic imaging.* 2020;2(2):e204002. doi: 10.1148/ryct.2020200110.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [**Victoria Bitsadze**, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2 [address: Trubetskaya str. 8-2, 119991 Moscow, Russia]; e-mail: vikabits@mail.ru, eLibrary SPIN: 5930-0859, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамиля Хизроевна, д.м.н., профессор [**Jamilya Khizroeva**, MD, PhD, Professor]; e-mail: jamatotu@gmail.com, eLibrary SPIN: 8225-4976, ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., академик РАН [*Alexander Makatsariya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент [*Ekaterina Slukhanchuk*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** beloborodova@rambler.ru, **eLibrary SPIN:** 7423-8944 **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент [*Maria Tretyakova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** , **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Риццо Джузеппе, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Грис Жан-Кристоф, д.м.н., профессор [*Jean-Christophe Gris*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jean.christophe.gris@chu-nimes.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [*Ismail Elalamy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ismail.elalamy@aphp.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., академик РАН [*Vladimir Serov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** v_serov@oparina4.ru, **eLibrary SPIN:** 77295, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н. [*Andrei Shkoda*, MD, PhD]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 750-137, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Самбурова Наталия Викторовна, к.м.н., доцент [*Natalia Samburova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** nsamburova@bk.ru, **eLibrary SPIN:** 9084-7676, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

Таблица. Шкала H-score для определения вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [19]

Температура, °C	
< 38,4	0
38,4–39,4	33
> 39,4	49
Органомегалия	
Нет	0
Гепатомегалия или спленомегалия	23
Гепатомегалия и спленомегалия	38
Число цитопений*	
Одна линия	0
Две линии	24
Три линии	34
Триглицериды, ммол/л	
< 1,5	0
1,5–4,0	44
> 4,0	64
Фибриноген, г/л	
> 2,5	0
≤ 2,5	30
Ферритин, нг/мл	
< 2000	0
2000–6000	35
> 6000	50
Сывороточная аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	
< 30	0
≥ 30	19
Гемофагоцитоз аспирата костного мозга	
Нет	0
Да	35
Известная иммуносупрессия**	
Нет	0
Да	18

Примечание. * — определяется как концентрация гемоглобина $\leq 9,2$ г/дл ($\leq 5,71$ mmol/L), или количество лейкоцитов $\leq 5,000/\text{mm}^3$, или количество тромбоцитов $\leq 110,000/\text{mm}^3$, или все эти критерии одновременно; ** — ВИЧ-положительный или получающий длительную иммуносупрессивную терапию (т.е. глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 от рабочей группы комитета по тромбозу и гемостазу (Groupe Français d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose, GFHT) Французского общества гематологов, 2020

Цель № 1: определить уровень риска тромбоза у пациентов с COVID-19

1. Определение известных факторов риска тромбоэмболизма ~~у всех пациентов с COVID-19~~, таких как:
 - активный рак (лечение в течение последних 6 мес);
 - недавний личный анамнез (< 2 лет) тромбоэмболического события;
 - другие факторы риска (возраст > 70 лет, длительный постельный режим, послеродовой период, комбинированная оральная контрацепция).
2. Определение и характеристика факторов риска тромбоэмболизма, которые являются решающими при ведении COVID-19-пациентов:
 - степень тяжести COVID-19 отражает интенсивность лечения:
 - отсутствие кислородотерапии (O₂);
 - оксигенотерапия, назальная высокопоточная оксигенотерапия или искусственная вентиляция легких;
 - индекс массы тела.

С учетом вышеуказанных факторов, выделяют 4 уровня риска:

- а) *низкий риск*: пациент не госпитализирован, индекс массы тела < 30 кг/м², без дополнительного фактора риска тромбоэмболизма;
- б) *средний риск*: индекс массы тела < 30 кг/м² ± факторы риска тромбозов в отсутствии необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
- в) *высокий риск*:
 - индекс массы тела < 30 кг/м² ± фактор риска тромбоэмболизма в условиях назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
 - индекс массы тела > 30 кг/м² без дополнительного фактора риска тромбоэмболизма в отсутствии необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
 - индекс массы тела > 30 кг/м² с дополнительным фактором риска тромбоэмболизма в отсутствии необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
- д) *очень высокий риск*:
 - индекс массы тела > 30 кг/м² с дополнительным фактором риска тромбоэмболизма в условиях назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
 - экстракорпоральная мембранная оксигенация (венозная или веноартериальная);
 - катетерассоциированный тромбоз;
 - тромбоз экстраarenaльного очищающего фильтра;
 - выраженный воспалительный синдром (ССВО) и/или гиперкоагуляция (например, фибриноген > 8 г/л или D-димеры > 3 мкг/мл или 3000 нг/мл).

Цель № 2: мониторинг системы гемостаза госпитализированных пациентов с COVID-19

1. Контроль следующих параметров гемостаза по крайней мере каждые 48 ч:
 - количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген и D-димеры.

2. В тяжелых случаях при клиническом ухудшении, тромбоцитопении и/или снижении концентрации фибриногена также показано определение уровня мономеров фибрина, факторов II и V, а также антитромбина.

Цель № 3: антикоагулянтная терапия пациентов с COVID-19

1. Всех госпитализированных пациентов показано перевести с терапии пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К или новые прямые оральные антикоагулянты) на терапию гепаринами (риск нестабильности и лекарственного взаимодействия при использовании оральных антикоагулянтов выше).
2. В случае среднего риска тромбоэмболизма показан низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах:
 - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 24 ч подкожно, или тинзапарин по 3500 МЕ / 24 ч подкожно. Фондапаринукс по 2,5 мг / 24 ч подкожно является альтернативой, если клиренс креатинина (Cl_{cr}) превышает 50 мл/мин.
3. При наличии тяжелой почечной недостаточности:
 - эноксапарин в дозе 2000 МЕ / 24 ч подкожно для Cl_{cr} от 15 до 30 мл/мин, или тинзапарин по 3500 МЕ / 24 ч подкожно для Cl_{cr} от 20 до 30 мл/мин.
 - (!) У пациентов, получающих низкомолекулярный гепарин в стандартной профилактической дозе, контроль анти-Ха-активности не показан.
4. В случае высокого тромботического риска показана более интенсивная профилактика низкомолекулярным гепарином в следующих дозах:
 - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 12 ч подкожно или по 6000 МЕ / 12 ч подкожно при массе тела > 120 кг;
 - при почечной недостаточности (Cl_{cr} < 30 мл/мин) желательно назначение нефракционированного гепарина в дозе 200 МЕ/кг / 24 ч.
 - (!) У пациентов, получающих дозу, выше стандартной профилактической дозы, рекомендуется контролировать анти-Ха-активность через 4 ч после 3-й инъекции, и далее регулярно в случае почечной недостаточности с целью исключения передозировки и кровотечения.
5. В случае очень высокого тромботического риска показана терапия гепаринами в лечебных дозах:
 - эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг / 12 ч подкожно или нефракционированный гепарин в дозе 500 МЕ/кг / 24 ч при тяжелой почечной недостаточности.
 - (!) У всех пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²), риск тромбоза у которых высокий или очень высокий, показан следующий режим терапии:
 - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 12 ч подкожно или по 6000 МЕ / 12 ч подкожно при весе > 120 кг.
 - В условиях факторов риска тромбоэмболизма и назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких:
 - эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг (фактический вес) / 12 ч подкожно, но не более 10 000 МЕ / 12 ч подкожно; или
 - нефракционированный гепарин по 500 МЕ/кг / 24 ч.
6. Всем пациентам, получающим нефракционированный гепарин по крайней мере каждые 48 ч и после каждого изменения дозы необходим контроль анти-Ха-активности: риск кровотечения контролируется в пределах 0,3–0,5 МЕ/мл при более высоких профилактических дозах (доза 200 МЕ/кг / 24 ч) и в пределах 0,5–0,7 МЕ/мл при использовании лечебных доз (начальная доза 500 МЕ/кг / 24 ч).
7. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (веновенозной или вено-артериальной) автоматически переводит пациента в группу очень высокого тромботического риска. Поэтому предлагается назначать антикоагулянтную терапию в лечебных дозах:

- нефракционированный гепарин с момента начала экстракорпоральной мембранной оксигенации (независимо от потока экстракорпоральной мембранной оксигенации) для достижения цели анти-Ха в диапазоне 0,5–0,7 МЕ/мл.
8. При выраженном воспалительном синдроме, или гиперкоагуляции (фибриноген > 8 г/л или D-димеры > 3 мкг/мл или 3000 нг/мл), или быстром повышении концентрации D-димеров показаны антикоагулянты в лечебных дозах, даже при отсутствии клинических признаков тромбоза, но с учетом риска кровотечения.
 9. При терапии нефракционированным гепарином рекомендуется контролировать количество тромбоцитов не реже одного раза в 48 ч. Снижение количества тромбоцитов более чем на 40% между 4-м и 14-м днями лечения требует оценки ДВС-синдрома и исключения гепарининдуцированной тромбоцитопении.
 10. В случае полиорганной недостаточности или коагулопатии потребления с резким снижением концентрации фибриногена, количества тромбоцитов и уровня фактора V необходимо корректировать интенсивность гепариновой терапии, поскольку эти события связаны с повышением риска кровотечения.
 11. Продолжительность и интенсивность тромбопрофилактики должны быть пересмотрены в зависимости от тяжести инфекционного процесса и факторов риска.

Цель № 4: применение иных мер, кроме антикоагулянтного лечения, для профилактики тромботического риска

1. Отменить любую гормональную терапию и гормональные контрацептивы (комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, тамоксифен) у пациентов с COVID-19, нуждающихся в тромбопрофилактике.
2. Организовать специальный канал связи между службами медицинской помощи, отделением реанимации и лабораторией гемостаза для оптимальной передачи биологических результатов (в частности, количества тромбоцитов, фибриногена, D-димеров и анти-Ха-активности) для быстрой корректировки доз применяемых гепаринов в терапии.
3. Заподозрить легочную эмболию у любого пациента с внезапным ухудшением дыхания или гемодинамики, особенно в случае дисфункции правых отделов сердца.
4. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей показано при любом необъяснимом обострении клинической картины или в случае внезапного повышения уровня D-димеров. Это исследование также показано у пациентов с центральным венозным катетером.
5. Интермиттирующая пневмокомпрессия — один из вариантов неспецифической профилактики, который следует также рассмотреть.
6. В случае тромбоза у молодого пациента без дополнительных факторов риска необходимо исключить генетическую тромбофилию после выздоровления.
7. Антифосфолипидный синдром следует исключить раньше и независимо от возраста в случае высокоподозрительных клинических и лабораторных проявлений (тромбоз, возникающий на фоне гепаринотерапии, или необъяснимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени).