

©Коллектив авторов, 2020

Д.Р. ЕРЕМЕЕВА^{1,2}, В.Ф. БЕЖЕНАРЬ¹, М.С. ЗАЙНУЛИНА^{1,2}, Ю.С. ГЛОБА¹

ПАТОГЕНЕЗ COVID-19. РОЛЬ ГЕПАРИНОВ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
²СПбГБУЗ «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

Новое вирусное заболевание и ассоциированный с ним тяжелый острый респираторный синдром в настоящее время являются самым значительным мировым кризисом общественного здравоохранения. Основные этапы повреждения альвеол опосредованы повреждением эндотелия, что приводит к высвобождению цитокинов и хемокинов, рекрутированию иммунных клеток и активации системы свертывания и тромбоза. Многочисленные исследования, включающие в себя данные аутопсии и гистологии, подтверждают эндотелиальную дисфункцию при заболевании коронавирусной инфекцией и отмечают повышенный риск венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с тяжелым течением. Основными прогностически важными лабораторными критериями остаются повышение уровня Д-димера и продуктов деградации фибриногена, что коррелирует с более высоким риском тяжелого течения заболевания и смертностью. Учитывая наличие коагулопатии, гепарины могут быть эффективными и доступными препаратами для снижения рисков развития тяжелого острого респираторного синдрома. Низкомолекулярные гепарины снижают высвобождение и активность ИЛ-6, который отвечает за развитие цитокинового шторма, что ассоциируется с лучшими исходами у тяжелых пациентов с COVID-19. Кроме того, следует учитывать противовирусную и противовоспалительную активность гепаринов, что немаловажно для нивелирования высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшения повреждающего действия вируса на эндотелий.

Заключение. На данном этапе понимания патофизиологии коронавирусной инфекции стоит рассмотреть применение низкомолекулярных гепаринов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, в том числе у пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией. Применение гепаринов в терапевтической дозировке показало достоверно большую эффективность в сравнении с профилактическими дозами.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоз, коагулопатия, эндотелиальная дисфункция, Д-димер, гепарины, цитокиновый шторм.

Вклад авторов. Еремеева Д.Р., Глоба Ю.С.: работа с литературой, обработка материала, написание текста, редактирование текста; Беженарь В.Ф.: написание текста, редактирование текста; Зайнулина М.С.: концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Для цитирования: Еремеева Д.Р., Беженарь В.Ф., Зайнулина М.С., Глоба Ю.С. Патогенез COVID-19. Роль гепаринов в терапии тяжелых состояний у пациентов с COVID-19. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 25-33
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.25-33>

©A group of authors, 2020

D.R. EREMEEVA^{1,2}, V.F. BEZHENAR¹, M.S. ZAINULINA^{1,2}, YU.S. GLOBAL¹

PATHOGENESIS OF COVID-19. ROLE OF HEPARINS IN THE THERAPY OF SEVERE CONDITIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

¹Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Professor V.F. Snegirev Maternity Hospital No 6, Saint Petersburg, Russia

The novel viral disease and its associated severe acute respiratory syndrome are currently the world's most significant public health crisis. The main stages of alveolar injury are mediated by endothelial damage, which leads to the release of cytokines and chemokines, the recruitment of immune cells, and the activation of the coagulation system and thrombosis. Numerous studies, including autopsy and histological data, confirm endothelial dysfunction in coronavirus infection and note an increased risk of venous thromboembolic events in patients with a severe course. Increases in D-dimer and fibrinogen degradation products remain to be the main prognostically important laboratory criteria, correlating with a higher risk of severe disease and mortality. Taking into account the presence of coagulopathy, heparins may be effective and affordable drugs for reducing the risk of severe acute respiratory syndrome. Low-molecular-weight heparins reduce the release and activity of IL-6

that is responsible for the development of cytokine storm, which is associated with better outcomes in patients with severe COVID-19. In addition, the antiviral and anti-inflammatory activity of heparins should be taken into consideration, which is very important for leveling the release of pro-inflammatory cytokines and mitigating the damaging effect of the virus on the endothelium.

Conclusion. At this stage of understanding the pathophysiology of coronavirus infection, it is worth considering the use of low-molecular-weight heparins in patients with severe COVID-19, including those with sepsis-induced coagulopathy. The use of heparins in a therapeutic dosage has shown a significantly greater efficacy than that in prophylactic doses.

Keywords: COVID-19, thrombosis, coagulopathy, endothelial dysfunction, D-dimer, heparins, cytokine storm.

Authors' contributions. Ereemeeva D.R., Globa Yu.S.: work with literature; material processing; editing of the text; Bezhenar V.F.: writing the text; editing of the text; Zainulina M.S.: concept and design of the article; writing the text; editing of the text.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Ereemeeva D.R., Bezhenar V.F., Zainulina M.S., Globa Yu.S. Pathogenesis of COVID-19. Role of heparins in the therapy of severe conditions in patients with COVID-19. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020; 12: 25-33 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.25-33>

Новое вирусное заболевание и ассоциированный с ним тяжелый острый респираторный синдром в настоящее время являются самым значительным мировым кризисом общественного здравоохранения со времен пандемии гриппа 1918 г. В конце 2019 г. в Ухане идентифицировали новый коронавирус, который стал причиной вспышки тяжелой пневмонии. Заболевание быстро распространилось по всей территории Китая, затем увеличилось число случаев заболевания и в других странах. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию заболевания, обусловленного новым коронавирусом. Впоследствии возбудитель распространился на более чем 205 стран и территорий.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека [1]. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, к линии Beta-CoV В. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV) [1].

Клинические симптомы и пути передачи инфекции

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции сходны с симптомами ОРВИ:

- повышение температуры тела (>90%);
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев;

- одышка (55%);
- утомляемость (44%);
- ощущение тяжести в грудной клетке (>20%).

К специфическим симптомам относятся:

- нарушение обоняния и вкусовой чувствительности;
- сыпь (ангииты, папуло-сквамозные сыпи, инфекционные эритемы, артериальные поражения; требуется уточнение причины);
- признаки конъюнктивита (редко);
- неврологические нарушения (атаксия, судороги, некротизирующие (геморрагические) энцефалопатии);
- «ковидные» пальцы (у детей, внешне похожи на обморожение).

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный путь передачи осуществляется во время рукопожатий и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом.

Патогенез. Патоморфологические и гистологические находки

COVID-19-ассоциированное повреждение тканей в первую очередь опосредовано не вирусной инфекцией, а, скорее, является результатом воспалительного иммунного ответа «хозяина», который вызывает гиперцитокинемию и агрессивное воспаление, которые влияют на клетки паренхимы легких, уменьшая перфузию [2].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) был идентифицирован как основной рецептор для ТОРС коронавируса (SARS-CoV 2), который обильно экспрессируется в легких, респираторном эпи-

тели и альвеолярных моноцитах и может объяснить многие случаи быстро возникающей легочной недостаточности [3]. Однако ACE2 также экспрессируется эндотелиальными клетками в сердце и макрососудистой системе, кишечнике, почках, печени, центральной нервной системе и жировой ткани. Поскольку плотность ACE2 различна в различных тканях (очень высока в легких), то плотность рецепторов может коррелировать с тяжестью заболевания. В физиологическом состоянии ACE2 через свою карбоксипептидазную активность генерирует фрагменты ангиотензина (Ang 1-9 и Ang 1-7) и играет существенную роль в ренин-ангиотензиновой системе (RAS), которая является критическим регулятором сердечно-сосудистого гомеостаза. SARS-CoV-2 через свой поверхностный спайковый гликопротеин взаимодействует с ACE2 и вторгается в клетки хозяина. Оказавшись внутри клеток хозяина, SARS-CoV-2 индуцирует острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), стимулирует иммунный ответ (т.е. цитокиновый шторм) и повреждение сосудов.

Основной причиной смерти является прогрессирующая дыхательная недостаточность из-за диффузного повреждения альвеол. Обобщая результаты исследований из разных стран, включающих данные аутопсии, можно выделить, что наиболее часто со стороны дыхательной системы обнаруживаются:

- макроскопические повреждения – неоднородные диффузные участки консолидации, застой в паренхиме легких;
- гистологические данные: капиллярный застой, наличие гиалиновых мембран, геморрагический некроз эндотелиальных клеток [4].

В исследовании, опубликованном в *The New England Journal of Medicine*, проводится сравнительный анализ данных, полученных во время аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, и пациентов, умерших от ОРДС, ассоциированного с вирусом гриппа H1N1 [5]. Легкие пациентов с COVID-19 и больных гриппом имели общую морфологическую картину диффузного повреждения альвеол и инфильтрации периваскулярными лимфоцитами. У COVID-19 было три отличительных ангиоцентрических признака. Первой особенностью было тяжелое повреждение эндотелия, связанное с внутриклеточным вирусом SARS-CoV-2 и разрушением мембран эндотелиальных клеток. Во-вторых, в легких пациентов с COVID-19 наблюдался распространенный сосудистый тромбоз с микроангиопатией и окклюзией альвеолярных капилляров (9-кратное увеличение распространения микротромбов). В-третьих, легкие пациентов с COVID-19 имели значительный рост новых сосудов через механизм инвагинационного ангиогенеза.

На рисунках 1, 2 представлена морфологическая картина повреждения ткани легких пациентов, умерших от COVID-19.

Хотя вирус первоначально поражает респираторный эпителий, это, вероятно, просто ворота входа инфекции, и основные этапы повреждения альвеол опосредованы главным образом повреждением эндотелия, что приводит к высвобождению цитокинов

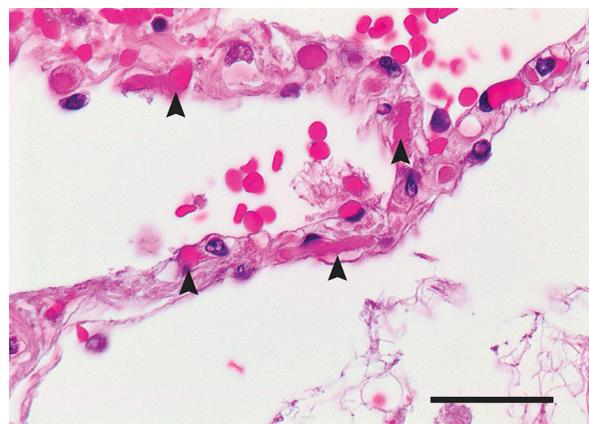
и хемокинов, рекрутированию иммунных клеток и активации системы свертывания и тромбоза. Вирус проникает в эндотелиальные клетки путем эндоцитоза через связывание своего спайкового гликопротеина с клеточным рецептором, что облегчает прикрепление вируса к поверхности клеток-мишеней. Эти события происходят в легких, но могут распространяться и на другие органы, о чем свидетельствуют сообщения о развитии у пациентов с тяжелой коронавирусной болезнью мультиорганных повреждений, включая повреждение сердца и острое повреждение почек.

Недавние наблюдения показывают, что дыхательная недостаточность при COVID-19 обусловлена не только развитием ОРДС, но и влиянием макрососудистых, а также микрососудистых тромботических процессов. Становится очевидным, что тяжелые случаи COVID-19 характеризуются гипертоспалением и тромботическим феноменом. Такие серьезные неблагоприятные клинические события, по-видимому, предполагают, что на поздних стадиях этого заболевания одной из мишеней является эндотелий, один из самых крупных органов в человеческом организме [6].

Пациенты с COVID-19 обычно демонстрируют нарушения гемостаза, что согласуется с наличием тяжелой коагулопатии, которая предрасполагает к тромботическим явлениям и напрямую коррелирует с тяжестью заболевания. В когорте из 183 пациентов с COVID-19 у 21 пациента с летальным исходом (11,5%), в отличие от выживших, было выявлено значительное повышение уровня Д-димера (фрагмента фибринового белка; ~3,5 раза) и других продуктов распада фибрина (~1,9 раза) [4]. В группе из 22 пациентов с COVID-19, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, повышение уровня фибриногена и Д-димера в плазме крови, а также более короткое время свертывания крови и другие нарушения свертывания были достоверно более частыми по сравнению со здоровыми контрольными группами.

Интерлейкин-6 (IL-6), часто аномально повышенный в циркуляции у больных с тяжелым COVID-19, представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый активированными моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками

Рис. 1. Микротромбы в межальвеолярных перегородках легкого у пациента, умершего от COVID-19 [5]



и другими клетками, обладающий плейотропным действием, и играет критическую роль в гемостазе. Действуя на гепатоциты, IL-6 способствует синтезу таких факторов свертывания крови, как фибриноген, тканевой фактор и фактор VIII; действуя на костный мозг, стимулирует дифференцировку мегакариоцитов в тромбоциты; действуя на эндотелиальные клетки, индуцирует проницаемость сосудов. Связь между IL-6 и повышенным риском сосудистых тромбозов и тромбоэмболий подтверждается экспериментальными результатами и наблюдательными исследованиями [7]. Кроме того, вследствие связывания рецептора SARS-CoV-2 и ACE2, проникновения в любые клетки клеточная поверхность снижается из-за повышения уровня ангиотензина II, который придает эндотелиальным клеткам провоспалительный, прокоагулянтный и проапоптотический фенотип.

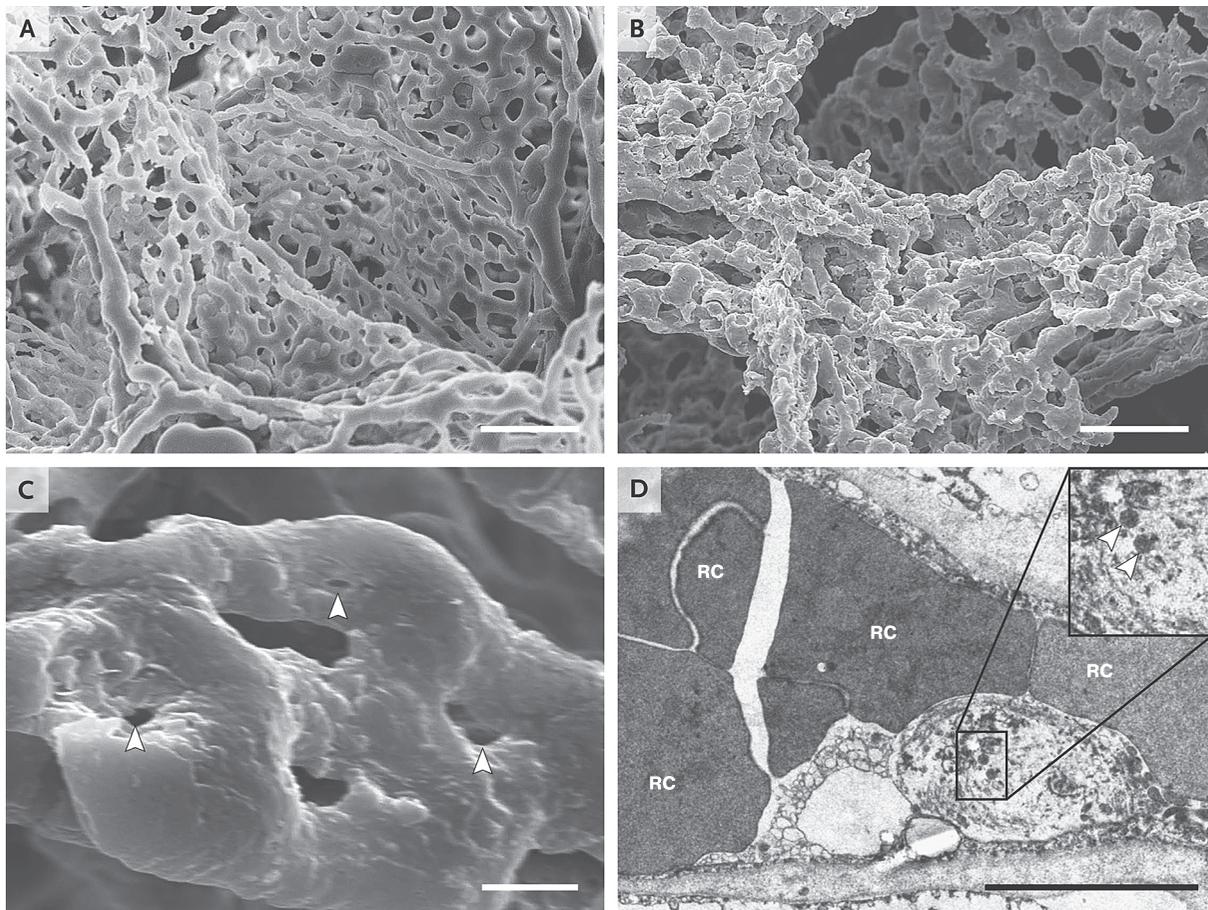
Эндотелий, как еще одна мишень для вируса COVID-19, привлек внимание многих ученых. Z. Varga et al. публикуют исследования, результаты которых показывают наличие вирусных элементов в эндотелиальных клетках и накопление воспалительных цитокинов, что говорит о гибели эндотелиальных и воспалительных клеток [8]. Эти данные свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в нескольких органах, как прямому следствию вирусного пора-

жения (как отмечается при наличии вирусных тел) и воспалительной реакции хозяина. Кроме того, индукция апоптоза и пироптоза может играть важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19. COVID-ассоциированный эндотелиит может объяснить системные нарушения микроциркуляторной функции в различных сосудистых руслах и их клинические последствия у пациентов.

Эндотелиальная дисфункция относится к системному состоянию, при котором эндотелий теряет свои физиологические свойства, включая тенденцию способствовать вазодилатации, фибринолизу и антиагрегации. Сужение артерий некоторых органов, а также микроциркуляторные нарушения в печени, селезенке и почках у пациентов с тяжелой формой COVID-19 неоднократно были описаны. Во время воспалительной активации или апоптоза эндотелиальные клетки становятся прокоагулянтами и высвобождают микровезикулы, которые могут влиять на функцию клеток-мишеней через поверхностное взаимодействие и активацию рецепторов, слияние клеток и доставку внутривезикулярного груза. В частности, было описано, что эндотелиальные микровезикулы влияют на гемостаз.

На рисунке 3 представлены эндотелиальные клетки пациентов, умерших от COVID-19.

Рис. 2. Микрососудистые изменения в легких у пациентов, умерших от COVID-19 [5]



Патологические, а также визуализирующие исследования подтвердили болезнь COVID-19 как ассоциированный с тромбозом воспалительный процесс, который первоначально поражает легкие [9]. На вебинаре Vin Cao из Национального клинического исследовательского центра респираторных заболеваний в Пекине описал диффузные тромбы в мелких сосудах всех органов не только легких, но и сердца, печени и почек в обзоре вскрытия умерших от COVID-19 пациентов [10]. Это утверждение согласуется с опубликованными гистологическими исследованиями аутопических тканей пациентов с COVID-19. Фибриновые тромбы мелких артериальных сосудов наблюдались в посмертной легочной ткани у 33 из 38 итальянских пациентов, половина из которых имели >25% поражения тканей, связанного с высоким уровнем Д-димера в крови.

При гистологическом исследовании 5 пациентов из США сообщалось о повреждении микрососудов и тромбозе с васкулопатией в септальных капиллярах легких, а также о проникновении нейтрофилов и моноцитов в поврежденные капилляры. В австрийском посмертном исследовании 11 пациентов с COVID-19 имели тромбы в мелких и средних легочных артериях. В аутопсийном исследовании D. Wichmann et al. у 12 пациентов, умерших от COVID-19, обнаружили высокую частоту тромбоза глубоких вен (58%). У трети пациентов непосредственной причиной смерти была легочная эмболия. Кроме того, диффузное повреждение альвеол было подтверждено гистологией у 8 пациентов (67%) [11].

В целом приведенные выше данные свидетельствуют о том, что атипичная тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с SARS-CoV-2, может прогрессировать до пролиферативного васкулита с тромбозом артериол и средних и крупных артериальных и венозных сосудов, которые могут развиваться в направлении диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Несколько факторов могут способствовать активации свертывания крови у пациентов с COVID-19. Повреждение эндотелия приводит к повышению экспрессии тканевого фактора, который активирует внешний путь свертывания крови, и снижению экспрессии антикоагулянтно-

го тромбомодулина. Цитокины, продукты нейтрофилов и патогенные молекулы усиливают синтез прокоагулянтных белков и подавляют фибринолиз. Продукты активации комплемента индуцируют экспрессию тканевого фактора и секрецию фактора фон Виллебранда, а также способствуют секреции тромбозитарного фактора V и сборке функционального комплекса FXa/FVa. Конечным результатом является циркуляция свободного тромбина, который может активировать тромбоциты и стимулировать фибринолиз с повышенным уровнем Д-димера и продуктов распада фибриногена. Поэтому на заключительной стадии заболевания были зарегистрированы высокие уровни Д-димера и продуктов деградации фибриногена; заметно повышенные уровни Д-димера также коррелировали с более тяжелыми заболеваниями и смертностью [12].

Двадцать один пациент с инфекцией SARS-CoV-2, прошедшие посмертное обследование в исследовании в Базеле, имели перегруженные легкие с гистопатологическими изменениями в виде выраженного застоя капилляров, гиалиновых мембран и диффузного повреждения альвеол. У 4 имела место тромбоэмболия легочной артерии, а у одного – признаки васкулита. У 3 из 18 пациентов гистологическое исследование почек показало наличие фибриновых тромбов, связанных с ДВС-синдромом. Полиорганная недостаточность сопровождает пациентов с тяжелым течением COVID-19 [13].

Еще одним органом-мишенью становятся почки, что подтверждается лабораторными и патогистологическими данными. В опубликованной статье Y. Cheng et al. констатируют, что из 701 COVID-инфицированного пациента, госпитализированного в Ухане, у 44% была протеинурия, а у около 27% – гематурия при поступлении [14]. После корректировки на возраст, пол, тяжесть заболевания и количество лейкоцитов пациенты с повышенным исходным уровнем сывороточного креатинина или повышенной исходной протеинурией имели в 2 и 5 раз более высокий риск госпитальной смерти соответственно, чем пациенты с нормальными параметрами почек.

Патогистологической находкой стали признаки почечного шока. Гистологически эти данные соответствуют диффузному острому повреждению канальцев с расширением просвета, уплощением эпителия и интерстициальным отеком. В образцах почек было обнаружено большое количество вирусной РНК; в двух образцах, исследованных с помощью просвечивающей электронной микроскопии, были обнаружены вирусоподобные частицы в подоцитах, гломерулярных эндотелиальных клетках и особенно в проксимальных канальцевых эпителиальных клетках. У некоторых пациентов развились микротромбы, отмечают T. Menter и J.D. Haslbauer [13].

Случай, описанный Z. Varga et al., о реципиенте почечного трансплантата, заболевшем коронавирусной инфекцией с летальным исходом, у которого с помощью электронной микроскопии в аутопсийном материале пересаженной почки были выявлены вирусные структурные включения в эндотелиальных клетках, еще раз подтверждает, что инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции

Рис. 3. Апоптотические эндотелиальные клетки с признаками обескровливания и отслоения микровезикул (cLSM, объектив ×40) [9]



эндотелиита в нескольких органах как прямого следствия вирусного поражения [8].

Все вышеприведенные пункты и недавнее аутопсийное наблюдение эндотелиального повреждения почек и кишечника у пациентов с COVID-19 убедительно свидетельствуют о важности вирусиндуцированной сосудистой дисфункции в прогрессировании заболевания.

В дополнение к лабораторным и гистопатологическим доказательствам нарушения свертывания крови и повреждения эндотелия несколько сообщений предполагают, что пациенты с COVID-19 подвергаются высокому риску развития клинически значимого тромбоза крупных сосудов [15]. Ранее неподтвержденная венозная тромбоэмболия (ВТЭ) у больных в критическом состоянии была подтверждена в нескольких исследованиях, описывающих высокие показатели ВТЭ у пациентов с COVID-19. Сообщения о крупнососудистых инсультах у пациентов, в том числе моложе 50 лет, инфицированных SARS-CoV-2, также свидетельствуют о гиперкоагуляции. Согласно результатам посмертного исследования, среди 12 пациентов с положительным результатом на COVID-19 тромбоз был выявлен в 58% случаев, что привело к 25% летальных исходов.

Специфичная картина поражения COVID-19 отмечается у детей и подростков. «Ковидные» пальцы – симптом, сходный с другими видами обморожения. Однако при исследовании биоптата у 7 педиатрических пациентов были обнаружены следующие гистологические данные: различная степень лимфоцитарного васкулита – от эндотелиального отека и эндотелиита до фибриноидного некроза и тромбоза [16]. Иммуногистохимия SARS-CoV-2 была положительной в эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках эккринных желез. Частицы коронавируса были обнаружены в цитоплазме эндотелиальных клеток при электронной микроскопии. Несмотря на сходство с другими видами обморожения, подтверждена причинно-следственная связь микроангиопатических повреждений с наличием COVID-19 ввиду обнаружения вирусных частиц в биоптатах.

Все вышеперечисленные патологические изменения способствуют ухудшению дыхания и развитию полиорганной недостаточности и являются важными причинами заболеваемости и смертности, о чем свидетельствуют данные, показывающие, что среди 191 пациента с COVID-19, наблюдавшихся в 2 больницах Уханя, уровень Д-димера более 1 мкг/л при поступлении предсказывал 18-кратное увеличение рисков смертельного исхода до выписки [17]. По этим причинам недавно было предложено использовать антикоагулянты как потенциально необходимую терапию у пациентов с тяжелой формой COVID-19, хотя их эффективность и безопасность не были продемонстрированы.

Механизм гиперкоагуляции и гепарины

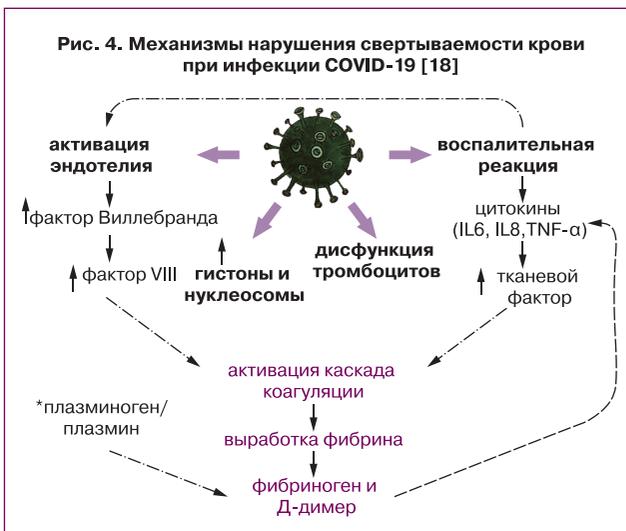
Чрезвычайно повышенный уровень Д-димера является результатом гиперактивного фибринолиза, связанного с плазмином, и роли системы

плазминоген/плазмин в болезни COVID-19, что было исследовано в ряде работ. Повышенная восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и летальность были зарегистрированы у пациентов с уже существующими сопутствующими заболеваниями, включая гипертонию, диабет, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких и хроническую болезнь почек. Повышенный уровень плазминогена/плазмина часто встречается у людей с несколькими соматическими заболеваниями, и было обнаружено, что плазмин усиливает вирулентность и инвазивность вируса SARS-CoV-2, расщепляя его спайковые белки [6].

На рисунке 4 представлены механизмы нарушения свертывания крови при COVID-19.

Повышенные уровни плазминогена/плазмина обнаруживаются при различных заболеваниях, включая гипертонию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания и хронические заболевания почек [18]. Кроме того, при сепсисе и других воспалительных состояниях показано повышенное высвобождение гистонов и нуклеосом (ДНК+гистоны), токсичных элементов для эндотелия.

Гепарины – это антикоагулянтные препараты, которые в настоящее время используются для профилактики и терапии ВТЭ и классифицируются по их молекулярной массе [6]. Гепарин обратимо связывает антитромбин III и усиливает его последующее ингибирующее действие на активированный фактор X и тромбин (фактор Ха). Гепарин также обладает противовоспалительными свойствами. Как описано ранее, гистоны, высвобождаемые из поврежденных клеток, могут повреждать эндотелиальные клетки, а гепарин, как было показано, антагонизирует гистоны и таким образом «защищает» эндотелий. Другой механизм действия гепарина характеризуется его влиянием на метилирование гистонов и на митоген-активированные сигнальные пути протеинкиназы. Таким образом, гепарин может защитить от микроциркуляторной дисфункции и, возможно, уменьшить повреждение органов. Экспериментальные модели показывают



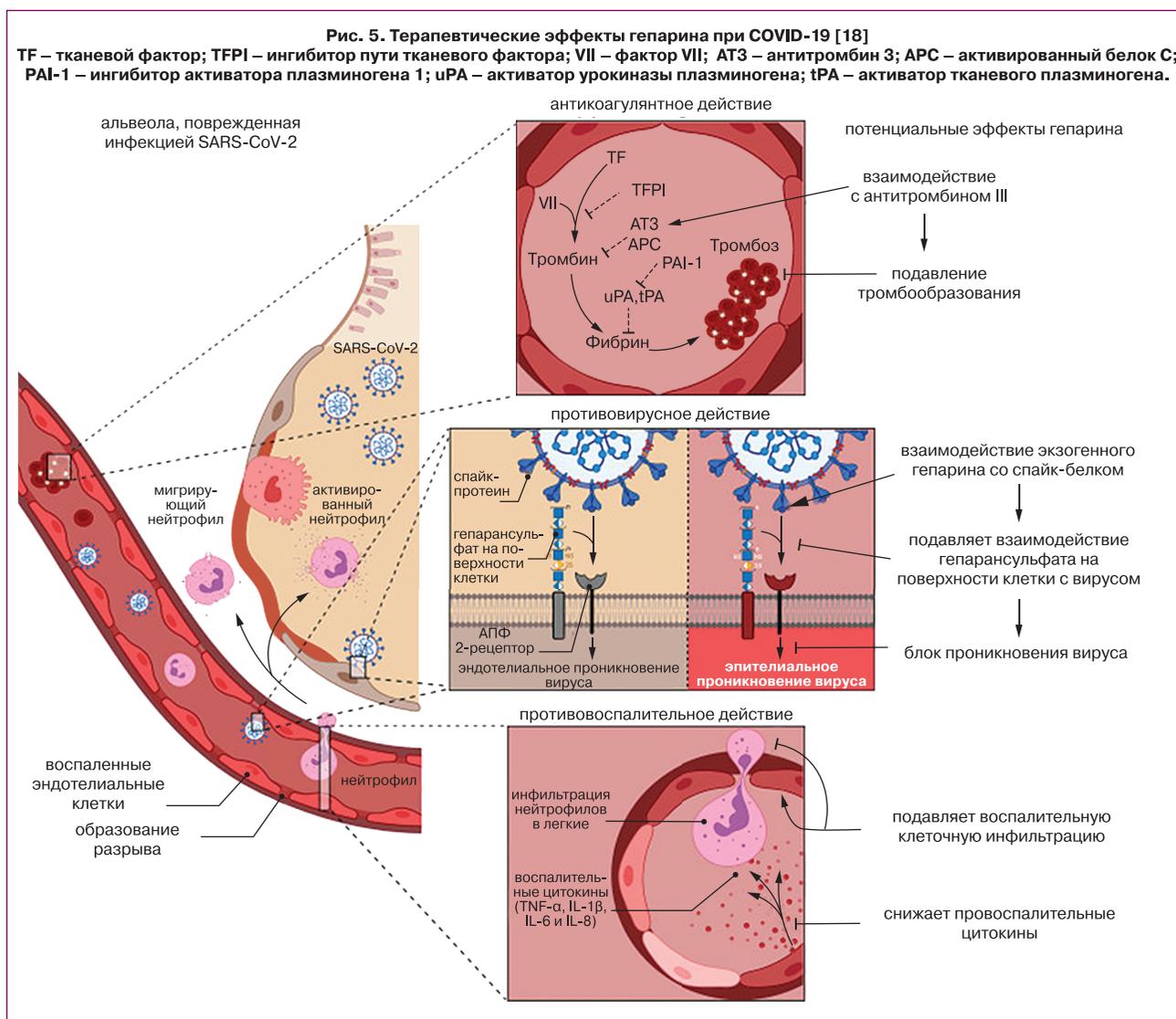
потенциальную противовирусную роль гепарина: действительно, его полианионные полисахаридные нити могут связываться с различными белками, и поэтому гепарин может действовать как эффективный ингибитор вирусной адгезии.

Конструктивность применения гепарина в качестве антикоагулянта при COVID-19 впервые была подтверждена ретроспективным отчетом о 449 пациентов из Уханя, 99 из которых получали гепарин (в основном низкомолекулярный (НМГ)) в течение 7 дней и более. Показатели Д-димера, протромбинового времени и возраста были положительными, а количество тромбоцитов – отрицательным, что коррелировало со смертностью в течение 28 дней при многомерном анализе [18]. Не было обнаружено разницы в смертности в течение 28 дней между пациентами, использовавшими гепарин, и не применявшими его (30,3% против 29,7%, $P=0,910$). Но смертность в течение 28 дней при терапии пациентов гепарином была ниже, чем у пациентов, не употреблявших его, с SIC-score ≥ 4 (40,0% против 64,2%; $P=0,029$) с уровнем Д-димера, в 6 раз превышающим верхнюю границу нормы (32,8% против 52,4%; $P=0,017$) [19].

Наконец, в недавнем докладе Tang et al. был отмечен благоприятный исход при использовании НМГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, отвечающим критериям сепсис-индуцированной коагулопатии или с заметно высокими уровнями Д-димера [19]. Было изучено 99 пациентов, которые получали гепарин в течение не менее 7 дней; почти у всех пациентов ($n=94$) эноксапарин применялся подкожно (40–60 мг/сут); 5 пациентов получали нефракционированный гепарин (НФГ; 10 000–15 000 ЕД/сут).

НМГ эффективно ингибируют активированный фактор X (фактор Xa), оказывая при этом меньшее ингибирующее действие на тромбин по сравнению с НФГ. Было показано, что препараты НМГ сохраняют свою эффективность в отношении тромбоэмболий и по сравнению с НФГ демонстрируют повышенную биодоступность и необходимость менее частого введения.

НМГ обладают некоторыми противовирусными свойствами *in vitro* и обычно используются у пациентов с COVID-19 для предотвращения или обхода активации коагуляционного каскада, индуцированного воспалением [20]. В ретроспективном исследовании



терапия НМГ снижала высвобождение и активность IL-6, который отвечает за «цитокиновый шторм», и у пролеченных пациентов также был более высоким процент лимфоцитов. Терапия НМГ также ассоциируется с лучшими исходами у тяжелых пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией и заметно повышенным уровнем Д-димера [21].

Также в ретроспективном обзоре 245 COVID-положительных пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии с механической вентиляцией легких, было отмечено преимущество в выживаемости (57% против 25%) через 35 дней у пациентов, получавших терапевтическую дозу антикоагулянтов минимум в течение 5 дней, по сравнению с теми, кто получал профилактическую терапию [22]. После корректировки исходных различий было выявлено снижение смертности на 79% у пациентов, получавших терапевтическую дозу антикоагулянтов. Осложнения в виде кровотечений были одинаковы в обеих группах.

Терапевтические эффекты гепарина при COVID-19 представлены на рисунке 5.

Классическая функция гепарина как антикоагулянта, благодаря его взаимодействию с антитромбином-III (АТIII), может оказаться полезной из-за высокой распространенности коагулопатии и клинически значимого тромбоза при этом заболевании.

Считается, что проникновение коронавируса SARS-CoV-2 во время ТОРС как в эндотелиальные, так и в эпителиальные клетки зависит от его взаимодействия с клеточной поверхностью гепарансульфата; таким образом, гепарин (или тщательно разработанные синтетические гепариноподобные препараты) может ингибировать это взаимодействие и блокировать проникновение вируса.

Известные противовоспалительные эффекты гепарина могут оказать положительный эффект в лечении COVID-19.

Заключение

Многочисленные исследования, включающие данные аутопсии и гистологического исследования, подтверждают эндотелиальную дисфункцию при заболевании коронавирусной инфекцией и отмечают повышенный риск ВТЭ у пациентов с тяжелым течением. Основными прогностически важными лабораторными критериями остаются повышение уровней Д-димера и продуктов деградации фибриногена, что коррелирует с более высоким риском тяжелого течения заболевания и смертностью. Учитывая наличие коагулопатии, гепарин может быть эффективным и доступным препаратом для снижения рисков развития ТОРС. Кроме того, следует учитывать его противовирусную и противовоспалительную активность, что немаловажно для нивелирования высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшения повреждающего действия вируса на эндотелий.

Необходимо учитывать, что терапия НМГ снижала высвобождение и активность IL-6, который отвечает за цитокиновый шторм; это ассоциируется с лучшими исходами лечения у пациентов с тяжелым

COVID-19 с сепсис-индуцированной коагулопатией. Также применение терапевтических доз оказалось более рациональным для снижения смертности у пациентов с тяжелым течением. Таким образом, на данном этапе понимания патофизиологии коронавирусной инфекции такое антикоагулянтное лечение является наиболее оправданным и эффективным.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. (утв. Министерством здравоохранения РФ 31.07.2020.) 2020. [Temporary guidelines. Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (07/31/2020). Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russian)].
2. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Зазерская И.Е., Иванов Д.О., Аракелян Б.В., Баутин А.Е. и др. Краткие клинические рекомендации. Тактика ведения беременных, рожениц и родильниц с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19. МКБ-10: U07.2, U07.1. Версия 1.0 от 14.04.2020. Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2020. [Bezhenar V.F., Ailamazyan E.K., Zazerskaya I.E. et al. Brief clinical guidelines. Management of pregnant, parturient and parturient women with suspected or confirmed COVID-19 infection. ICD-10: U07.2, U07.1. Version 1.0 from 14.04.2020. St. Petersburg: Eco-Vector; 2020. (in Russian)].
3. Labò N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Cells*. 2020; 9(7): 1583. <https://dx.doi.org/10.3390/cells9071583>.
4. Ferner R.E., Levi M., Sofat R., Aronson J.K. Thrombosis in COVID-19: clinical outcomes, biochemical and pathological changes, and treatments. Oxford COVID-19 Evidence Service Team Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences University of Oxford; June 4 2020.
5. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2): 120-8. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
6. Costanzo L., Palumbo F.P., Ardita G., Antignani P.L., Arosio E., Failla G. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020; 8(5): 711-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2020.05.018>.
7. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells*. 2020; 9(7): 1652. <https://dx.doi.org/10.3390/cells9071652>.
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-8. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
9. Jung F., Krüger-Genge A., Franke R.P., Hufert F., Küpper J.-H. COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75(1): 7-11. <https://dx.doi.org/10.3233/CH-209007>.
10. Cao B. Chinese Cardiovascular Association and American College of Cardiology, cosponsors. March 19, 2020. Available at: <https://youtu.be/CjEhV68GcD8> Accessed March 19 2020.
11. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(4): 268-77. <https://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>.
12. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., Pesenti A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7): 1738-42. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.14850>.
13. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage

- with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Hystopathology*. 2020; 77(2): 198-209. <https://dx.doi.org/10.1111/his.14134>.
14. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97(5): 829-38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
 15. Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M., Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit. Care Med*. 2020; 48(9):1358-64. <https://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>.
 16. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martín A., Andina D. et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br. J. Dermatol*. 2020; 183(4): 729-37. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.19327>.
 17. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 18. Hippensteel J.A., LaRiviere W.B., Colbert J.F. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2020; 319(2): L211-7. <https://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020>.
 19. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18(5): 1094-9. <https://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
 20. Perna A.F., Capolongo G., Trepiccione F., Simeoni M., Zacchia M., Ingrosso D. COVID-19, low-molecular-weight heparin, and hemodialysis. *Kidney Blood Press. Res*. 2020; 45(3): 357-62. <https://dx.doi.org/10.1159/000508460>.
 21. Shi C., Wang C., Wang H., Yang C., Cai F., Zeng F. et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *Clin. Transl. Sci*. 3 September 2020. <https://dx.doi.org/10.1111/cts.12880>.
 22. Trinh M., Chang D.R., Govindarajulu U.S., Kane E., Fuster V., Kohli-Seth R., Ahmed S. Therapeutic anticoagulation is associated with decreased mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.05.30.20117929>.

Поступила 03.09.2020

Принята в печать 26.11.2020

Received 03.09.2020

Accepted 26.11.2020

Сведения об авторах:

Беженар Виталий Федорович, д.м.н., профессор, зав. кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ; главный внештатный специалист акушер-гинеколог Минздрава РФ в СЗФО; главный внештатный специалист акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. E-mail: bezvitaly@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7807-4929; Researcher ID: R-7055-2017. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Зайнулина Марина Сабировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ; главный врач СПбГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева». E-mail: zainulina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2622-5000; Scopus Author ID: 37076359000; Researcher ID: B-5746-2018.

192014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5.

Еремеева Дина Рустемовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ; зам. главного врача по качеству СПбГБУЗ «Родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева». E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4512-9599. 192014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 5.

Глоба Юлия Сергеевна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ. E-mail: globa410888@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4749-7109

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Authors' information:

Vitaly F. Bezhenar, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Departments of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Reproductive, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation; chief freelance specialist obstetrician-gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Northwestern Federal District; chief freelance specialist obstetrician-gynecologist of the Health Committee of St. Petersburg. E-mail: bezvitaly@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7807-4929; ResearcherID: R-7055-2017. 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6/8.

Marina S. Zainulina, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive, First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief physician of Maternity hospital №6 named after prof. V.F. Snegirev, St. Petersburg. E-mail: zainulina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2622-5000; Scopus Author ID: 37076359000; Researcher ID: B-5746-2018.

192014, Russia, St. Petersburg, Mayakovskaya str., 5.

Dina R. Eremeeva, Cand. Med. Sci., Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive, First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for Quality, Maternity Hospital №6 named after prof. V.F. Snegirev, St. Petersburg. E-mail: dina-bikmullina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4512-9599.

192014, Russia, St. Petersburg, Mayakovskaya str., 5.

Yulia S. Globa, Clinical Resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive, First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: globa410888@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4749-7109.

197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6/8.