Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

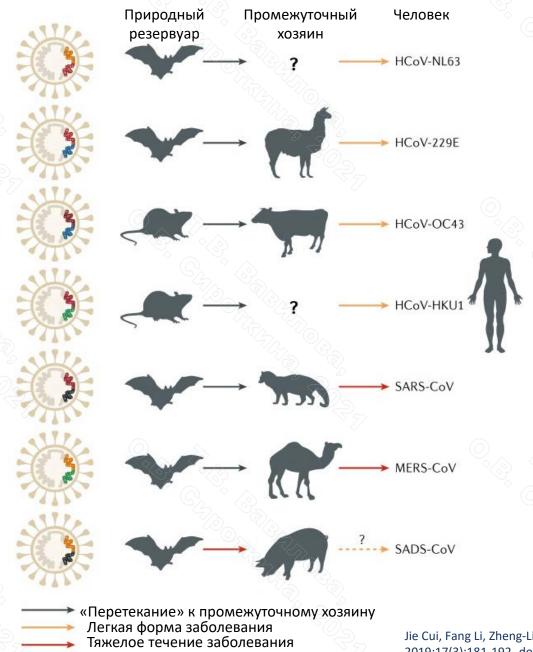




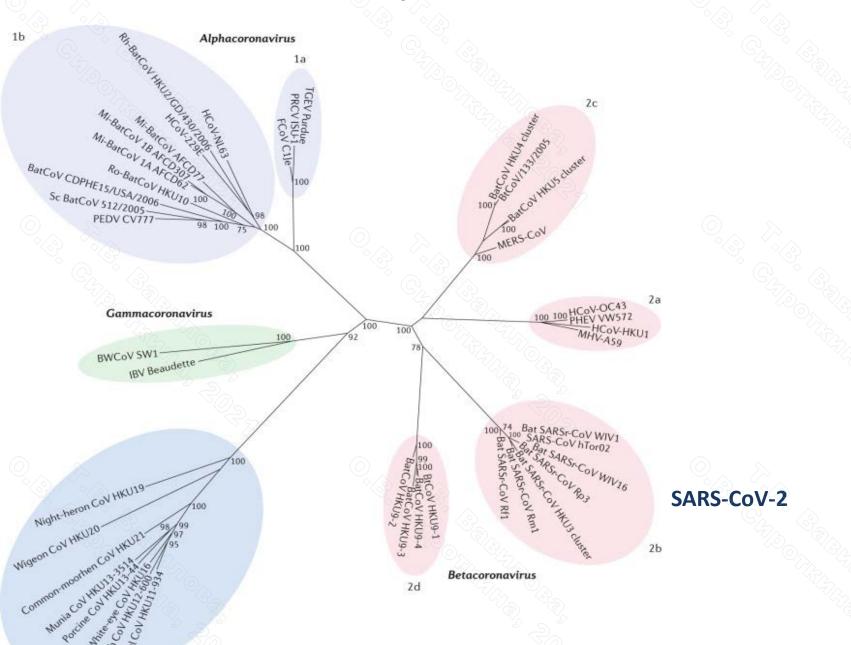
Система гемостаза при COVID-19: от патофизиологии до коррекции нарушений

Т.В. Вавилова, О.В Сироткина

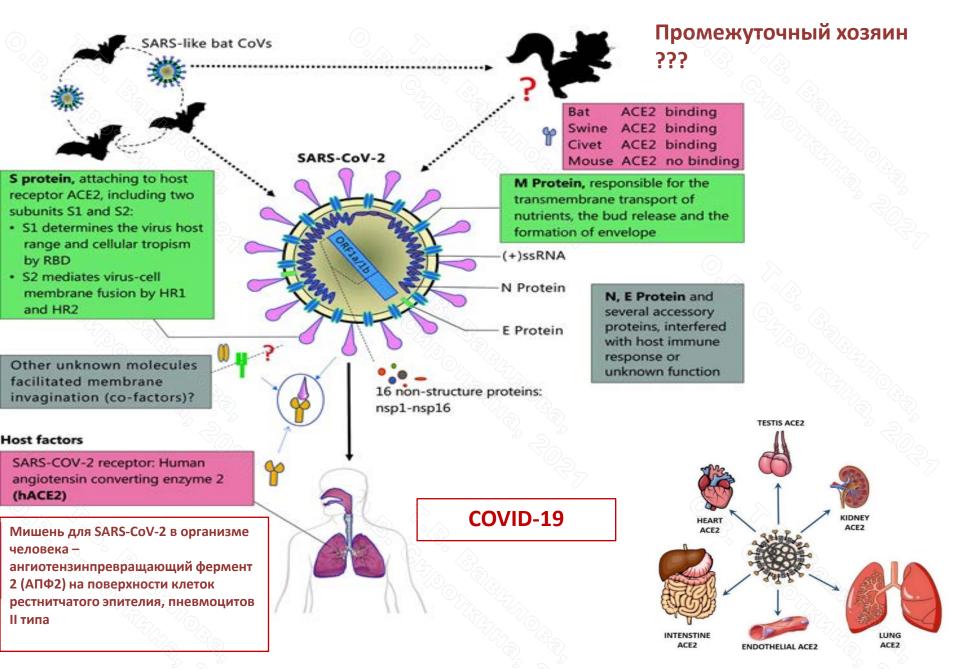
Генетическое разнообразие коронавирусов



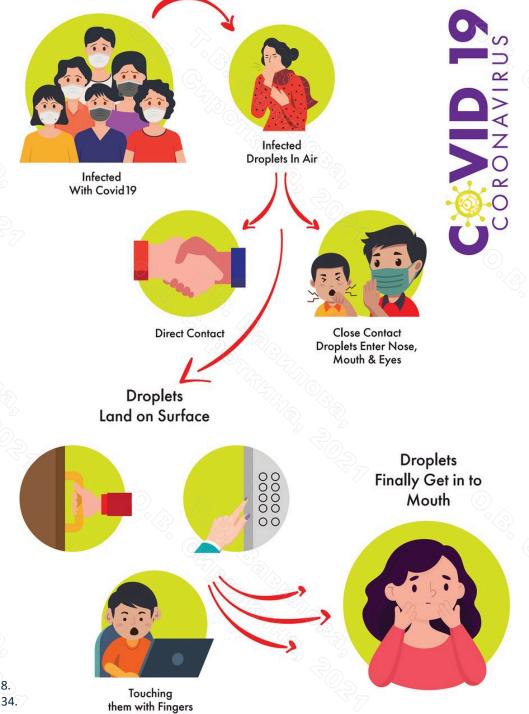
Филогенетическое дерево подсемейства Coronavirinae



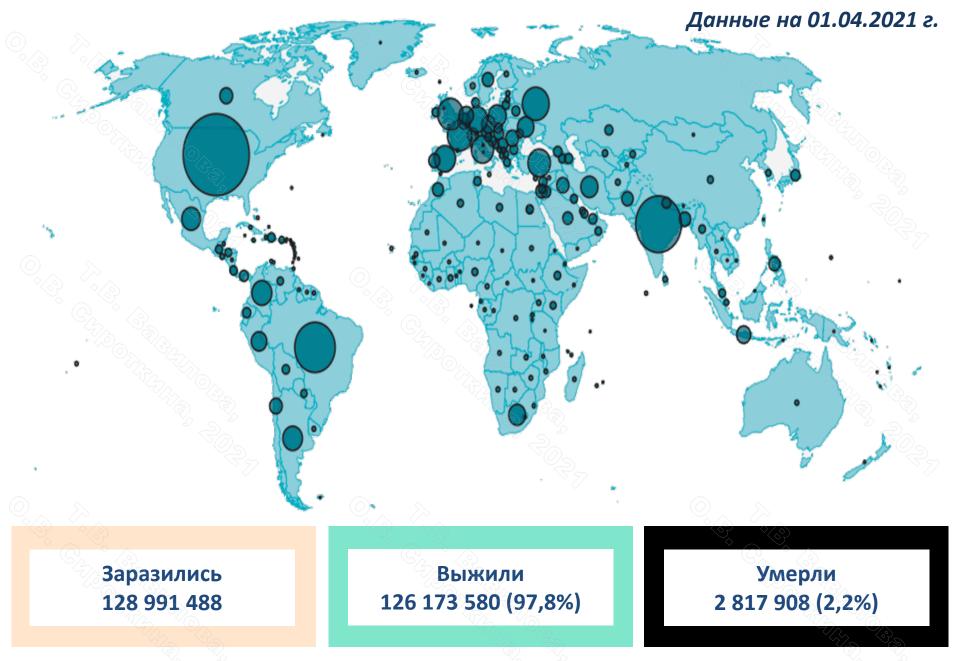
Jie Cui, Fang Li, Zheng-Li Shi. Nat Rev Microbiol 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9



Yan-Rong Guo, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong, Yuan-Yang Tan, Shou-Deng Chen, Hong-Jun Jin, Kai-Sen Tan, De-Yun Wang, Yan Yan. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. C модификациями.



Postgrad Med J. 2020;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.



ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ

- температура тела ниже 38 °C, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- лихорадка выше 38 °C;
- ЧДД более 22/мин;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ (рентгенографии) – КТ 1-2, минимальные или средние;
- SpO₂ < 95%;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

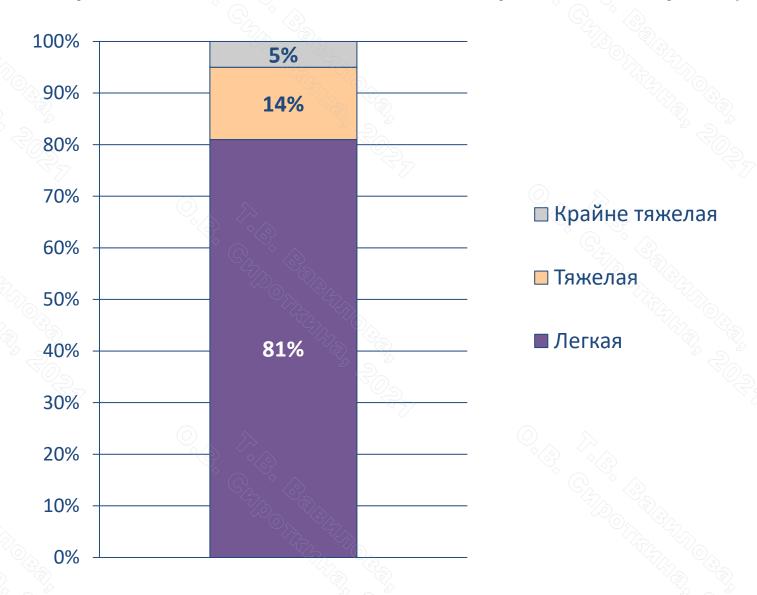
- ЧДД более 30/мин.;
- $SpO_2 \le 93\%$;
- PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.;
- снижение уровня сознания, ажитация;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 90 мм рт. ст. или диастолическое АД < 60 мм рт. ст., диурез < 20 мл/час);

- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 3-4, значительные или субтотальные;
- лактат артериальной крови
 2 ммоль/л;
- qSOFA > 2 балла.

КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- стойкая фебрильная лихорадка;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляции легких);
- септический шок;
- полиорганная недостаточность;
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) КТ 4, значительные или субтотальные или картина ОРДС.

Распределение случаев COVID-19 по степени тяжести (КНР, 72 314 подозрений на COVID-19, 44 415 подтвержденных случаев)



Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533. В модификации

Васкуло- и коагулопатии при COVID-19



- •Эмболизм
- Микротромбы
- Инфаркт легкого



- Ишемия кишечника
- Тромбозы воротной вены и др. сосудов
- Поражение и некроз печени



• Отечная эритема, «псевдо-обморожения»



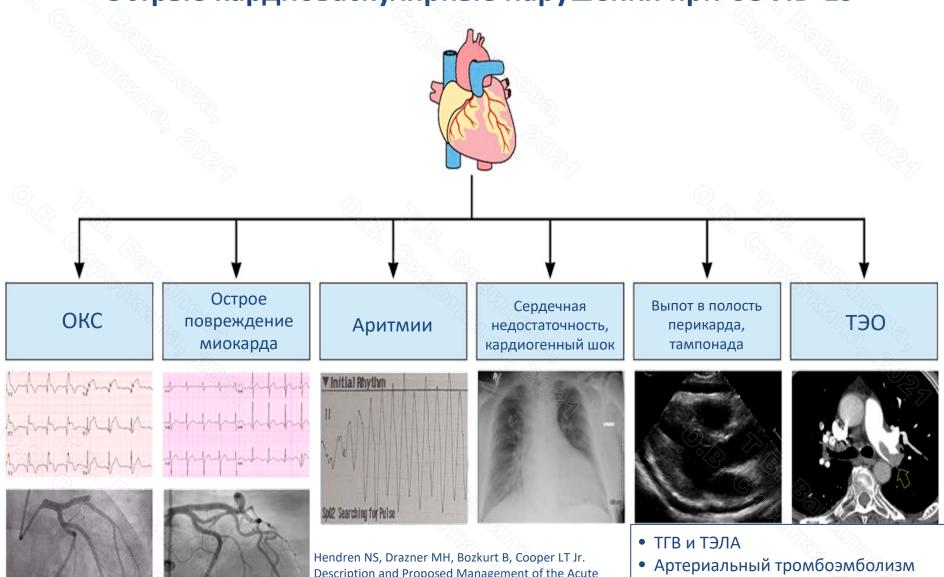
- Транзиторные ишемические атаки
- Инсульт
- Внутричерепное кровоизлияние
- Микротромбы



- Кардиомиопатия
- BTЭ

Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. Cells. 2020 Jun 30;9(7):1583. doi: 10.3390/cells9071583. в модификации

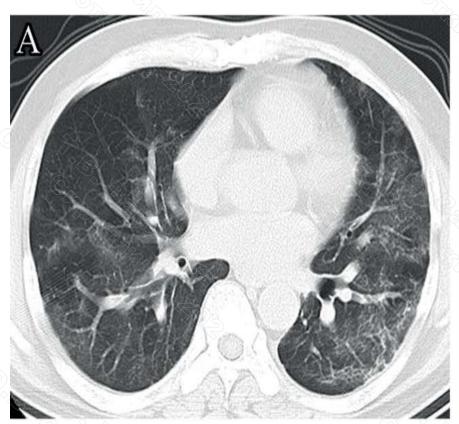
Острые кардиоваскулярные нарушения при COVID-19

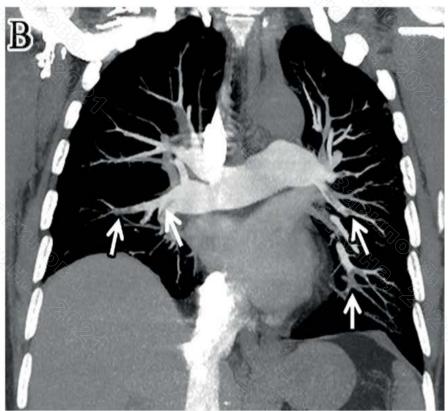


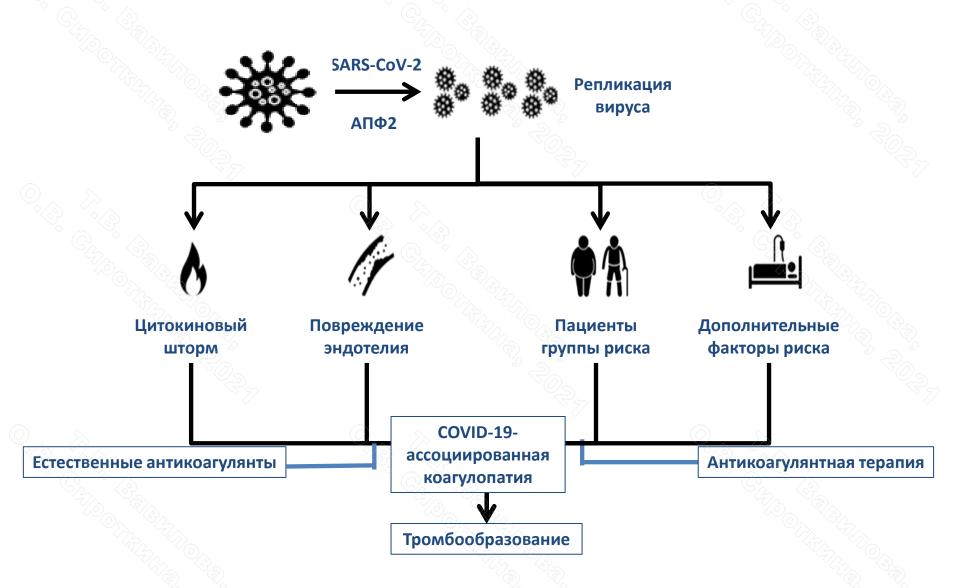
Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. Circulation. 2020 Jun 9;141(23):1903-1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349. в модификации

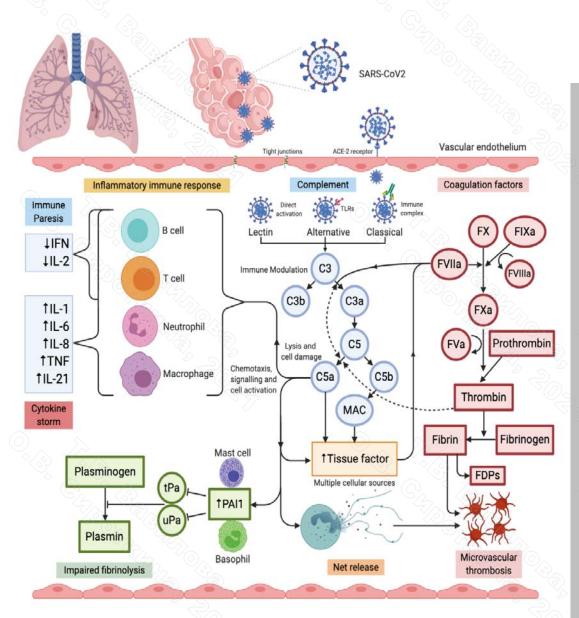
- Внутрисердечный тромбоз
- Тромбозы микроциркуляции
- Инсульт

ТЭЛА при COVID-19 на КТ-ангиографии









Активация системы комплемента с образованием СЗа и С5а

Лизис и повреждение клеток. Развитие цитокинового шторма

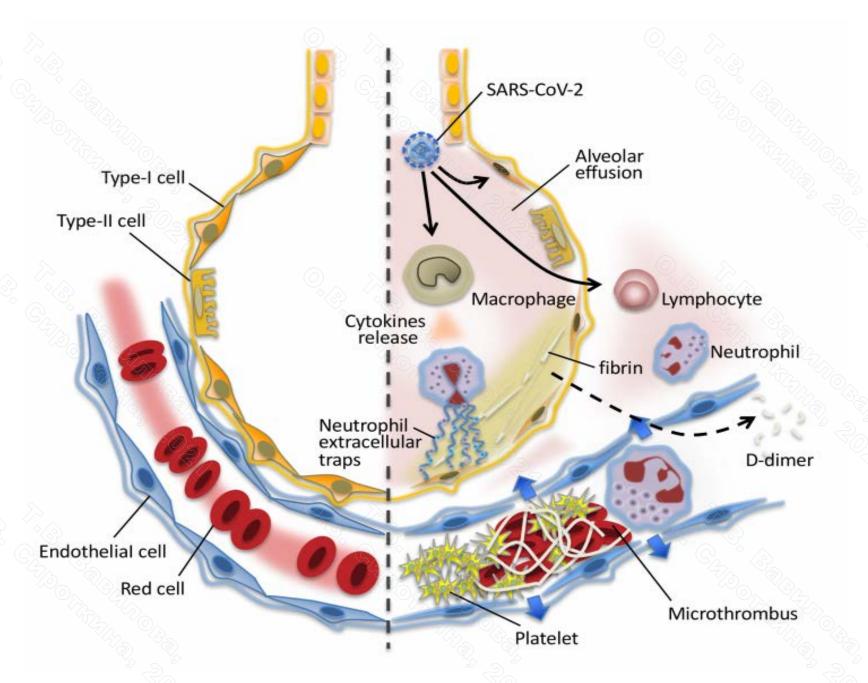
Высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек (NET)

Высвобождение тканевого фактора и генерация тромбина

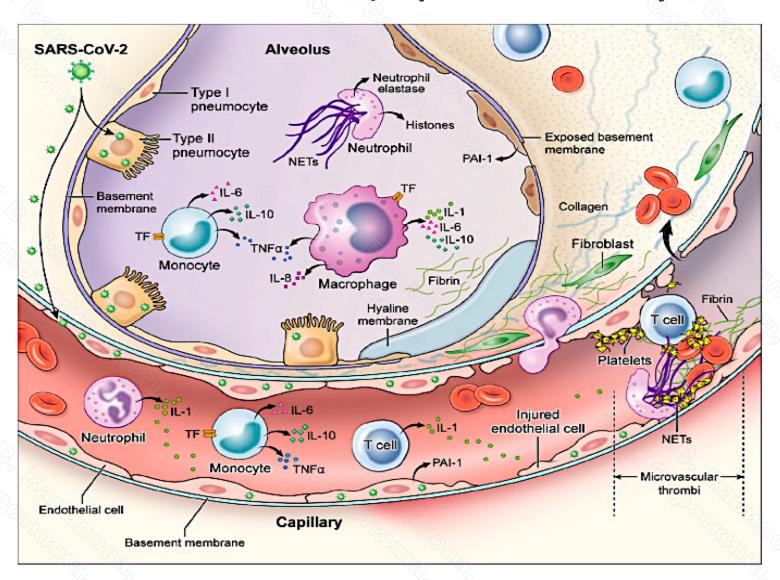
Развитие тромбозов микроциркуляторного русла

Высвобождение большого количества PAI-1 из тучных клеток и базофилов, супрессия активаторов фибринолиза

Chauhan AJ, Wiffen LJ, Brown TP. COVID-19: A collision of complement, coagulation and inflammatory pathways. J Thromb Haemost. 2020 Sep;18(9):2110-2117. doi: 10.1111/jth.14981.

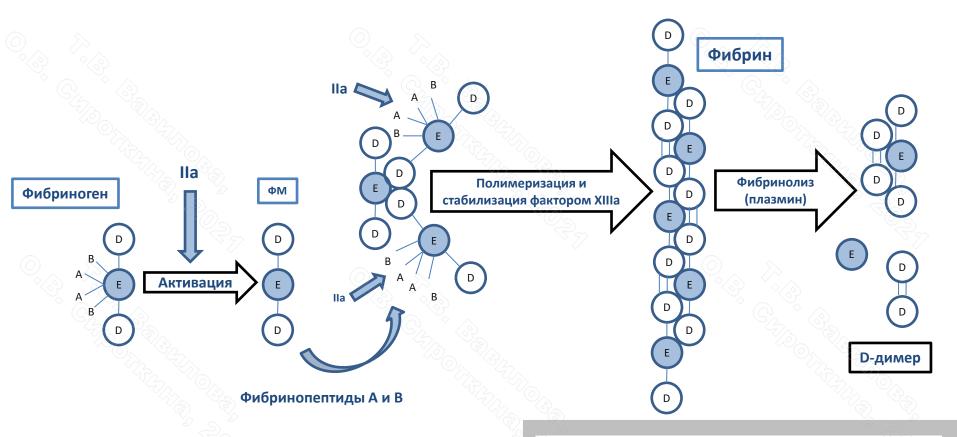


Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии



Отличия коагулопатии при COVID-19

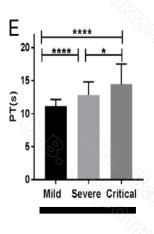
Лабораторные или клинические данные	Острый ДВС	Сепсис- индуцированная коагулопатия	Коагулопатия при COVID-19	
К-во тромбоцитов	$\downarrow \downarrow \downarrow$	\	\leftrightarrow	
АЧТВ (отношение)	个个个	1	\leftrightarrow \diamond	
ПВ (отношение), МНО	ተተተ	$\uparrow \uparrow$	○	
Фибриноген (концентрация)	444	\	个个个	
D-димер (концентрация)	↑ ↑	↑ ↑	$\uparrow \uparrow \uparrow$	
Эпизоды кровоточивости	Распространены, часто серьезные	Редко	Очень редко	
Эпизоды микротромбозов	Распространены в начальной фазе до коагулопатии потребления	Распространены, приводят к гипоксии и органной недостаточности	Очень распространены, особенно в микроциркуляторном тракте легких	
Поражения органов	Полиорганная недостаточность	Полиорганная недостаточность	Обычно поражаются только легкие	

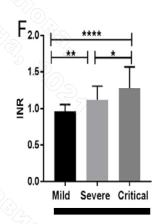


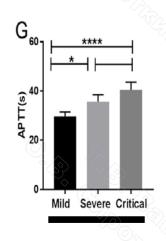
Какие состояния ассоциированы с повышением D-димера?

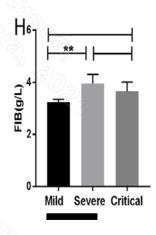
- Тромбоз глубоких вен
- Тромбоэмболия легочной артерии
- ДВС
- Онкологические заболевания
- Пожилой возраст
- Беременность
- Госпитализация (иммобилизация)
- Ожирение
- COVID-19

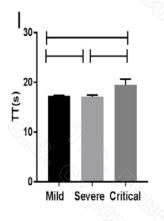
Динамика лабораторных показателей системы гемостаза при COVID-19 различной степени тяжести

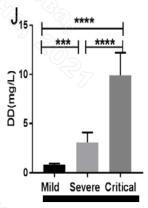


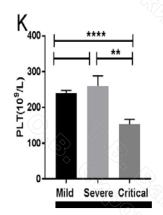




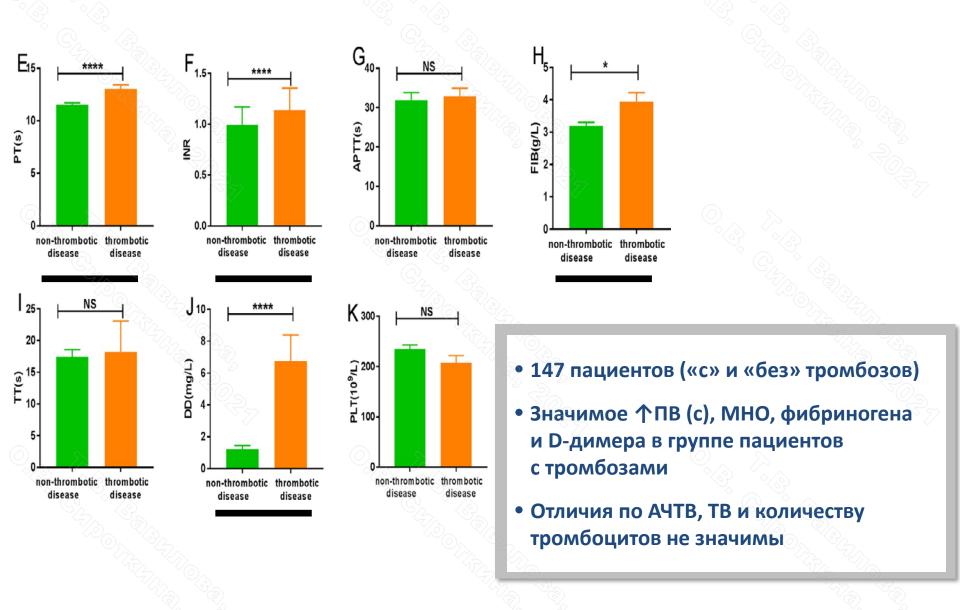


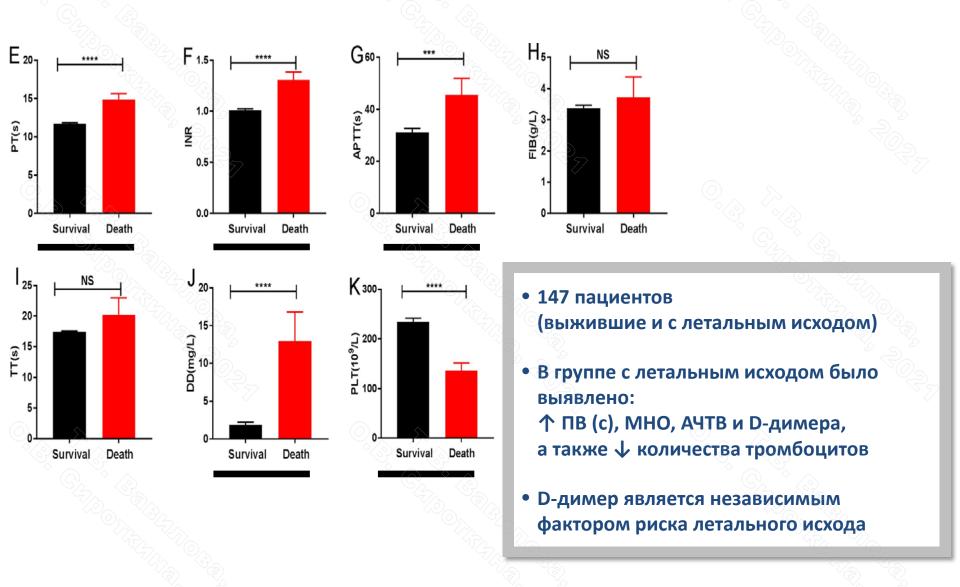


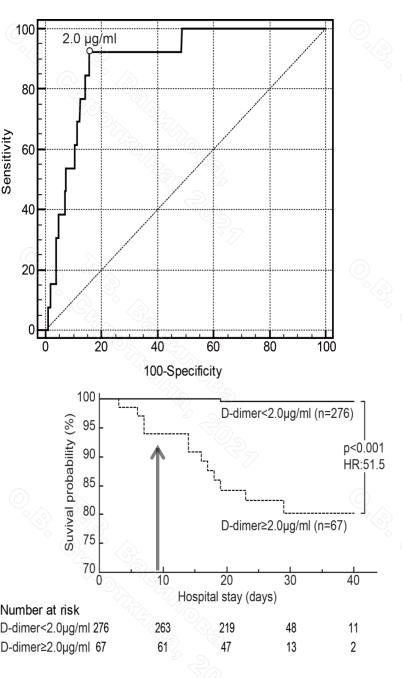




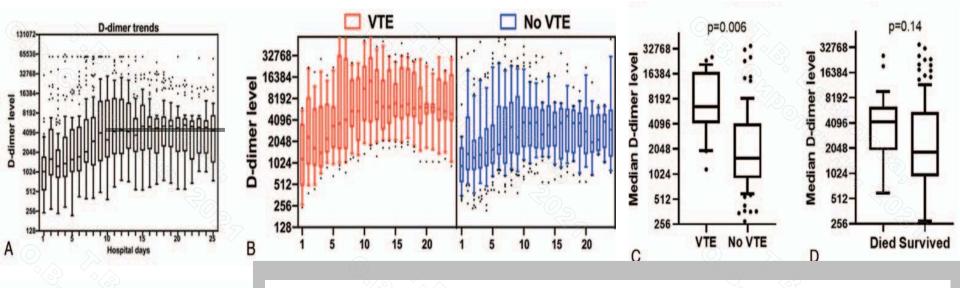
- 147 пациентов (легкая, тяжелая и крайне тяжелая формы)
- Значимое и зависящее от тяжести заболевания ↑ ПВ (с), МНО и D-димера
- Значимое ↓ количества тромбоцитов при крайне тяжелой форме
- Значимое ↑ фибриногена при сравнении легкой и тяжелой форм

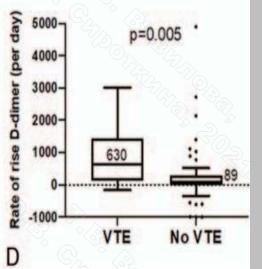






- Концентрация D-димера > 2.0 мкг/мл при госпитализации является предиктором внутригоспитальной летальности
- Чувствительность данного cut-off составляет 92.3%, специфичность 83.3%, AUC 0.89
- Статистическая значимость отличий между группами (< и > 2 мкг/мл) достигается уже на 7 день госпитализации
- Отношение рисков на 40 день госпитализации 51.5





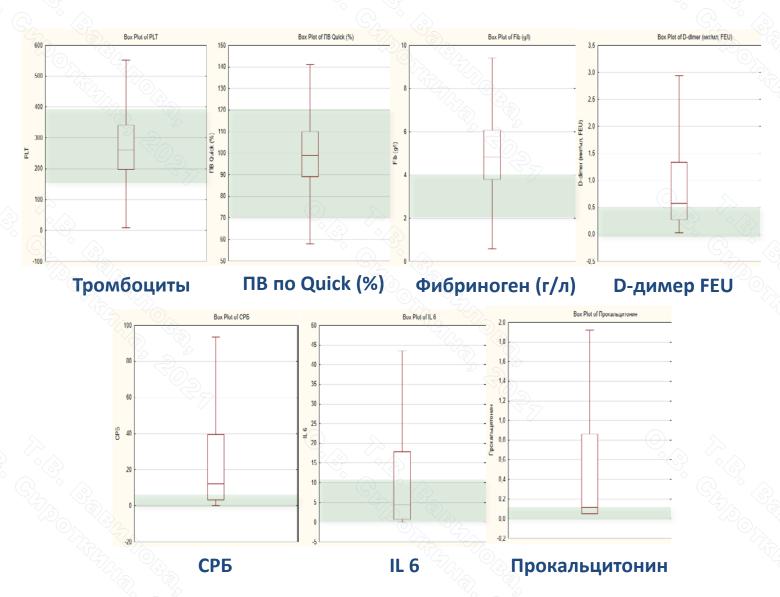
- Концентрация D-димера нарастает с увеличением срока госпитализации и выходит на плато на 10 день
- Пиковые концентрации D-димера были выше у пациентов с ВТЭ и у пациентов с летальным исходом
- Оценка медианы, концентрации и скорости повышения D-димера в течение 10 дней после госпитализации были полезны в диагностике ВТЭ
- Концентрация D-димера > 2500 нг/мл и скорость ее изменения >150 нг/мл/день или повышение D-димера в течение 24 часов > 2000 нг/мл являлись предикторами развития ВТЭ

Параметр (<i>n</i> =10)	Отсутствие осложне- ний (<i>n</i> =347)	К-во тромбозо в (<i>n</i> =38)	Р (отсутствие осложнений против тромбозов)	К-во кровоте- чений (<i>n</i> =19)	Р (отсутствие осложнений против кровотечений)
D-димер, нг/мл Первично Мин. значение Пиковое значение	891 760 1377	1538 1336 4001	0,0002 0,0006 <0,0001	1189 928 3625	0,083 0,17 0,0004
ПВ, сек Первично Мин. значение Пиковое значение	13,9 13,6 14,4	13,8 13,5 16,0	0,99 0,80 0,0001	14,0 13,9 16,3	0,44 0,51 0,011
АЧТВ, сек Первично Мин. значение Пиковое значение	34,3 32,8 37,0	34,3 30,6 38,1	0,88 0,61 0,56	36,5 31,6 47,5	0,72 0,80 0,059
Фибриноген, мг/дл Первично Мин. значение Пиковое значение	579 549 662	696 669 828	0,0045 0,0028 0,0001	682 486 703	0,50 0,61 0,19
Тромбоциты, х10 ⁹ Первично Мин. значение Пиковое значение	188 163 270	206 179 283	0,083 0,091 0,12	157 124 267	0,072 0,0005 0,23
СРБ, мг/л Первично Мин. значение Пиковое значение	63,3 35,4 130,3	124,7 94,2 277,7	0,0011 <0,0001 <0,0001	46,6 21,4 148,4	0,91 0,64 0,18
СОЭ, мм/ч Первично Мин. значение Пиковое значение	38 36 56	47 43 91	0,020 0,079 0,0077	21 21 65	0,22 0,068 0,87
Ферритин, мкг/л Первично Мин. значение Пиковое значение	504 453 707	825 750 1182	0,015 0,0056 0,0020	739 696 1075	0,32 0,49 0,13
Прокальцитонин нг/мл Первично Мин. значение Пиковое значение	0,13 0,13 0,15	0,23 0,22 0,55	0,0040 0,0033 <0,0001	0,20 0,20 0,58	0,0046 0,0031 0,0002
Высокочувств. тропонин Первично Мин. значение Пиковое значение	10 9 6	16 16 54	0,51 0,21 <0,0001	14 13 35	0,022 0,033 0,0003

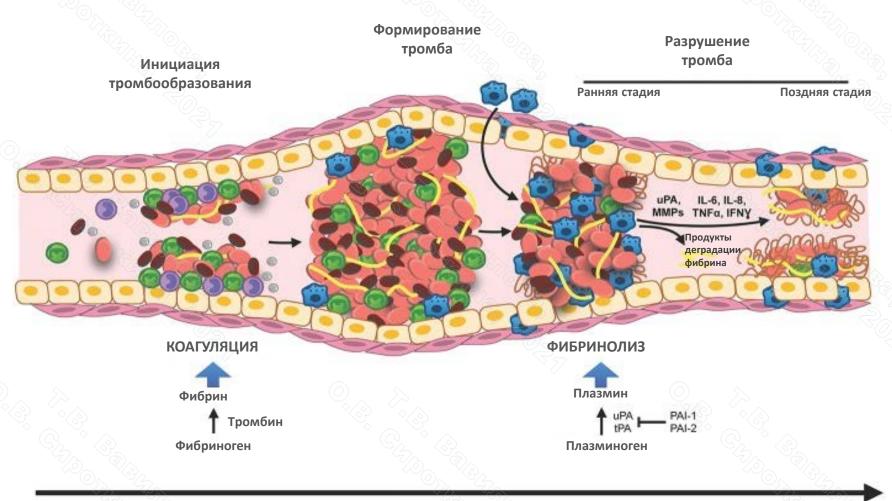
- В группе пациентов с тромботическими осложнениями выявлены стабильно ↑ значения D-димера, фибриногена, СРБ, ферритина и прокальцитонина
 - В группе пациентов с кровотечениями наблюдались более высокие значения прокальцитонина и пикового значения D-димера. Минимальное количество тромбоцитов было значимо ниже
- ↑ D-димера (особенно >2500 нг/мл), к-ва тромбоцитов, СРБ и СОЭ при поступлении ассоциировано с повышенным риском тромбоза
- Тромбоцитопения (<150 x10⁹) и повышение D-димера >2500 нг/мл при поступлении ассоциированы с повышенным риском кровотечений
- Выявление ↑ D-димера, СРБ, СОЭ, ферритина, прокальцитонина и высокочувств. тропонина при поступлении является прогностическим признаком высокой тяжести заболевания





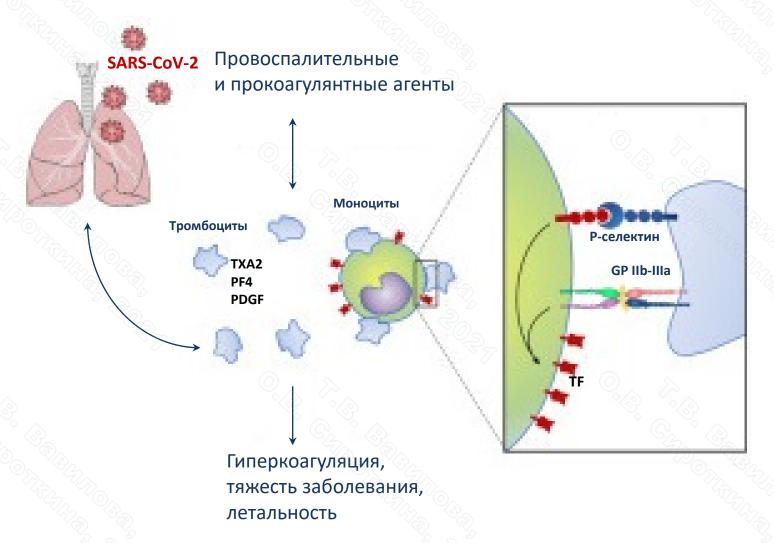




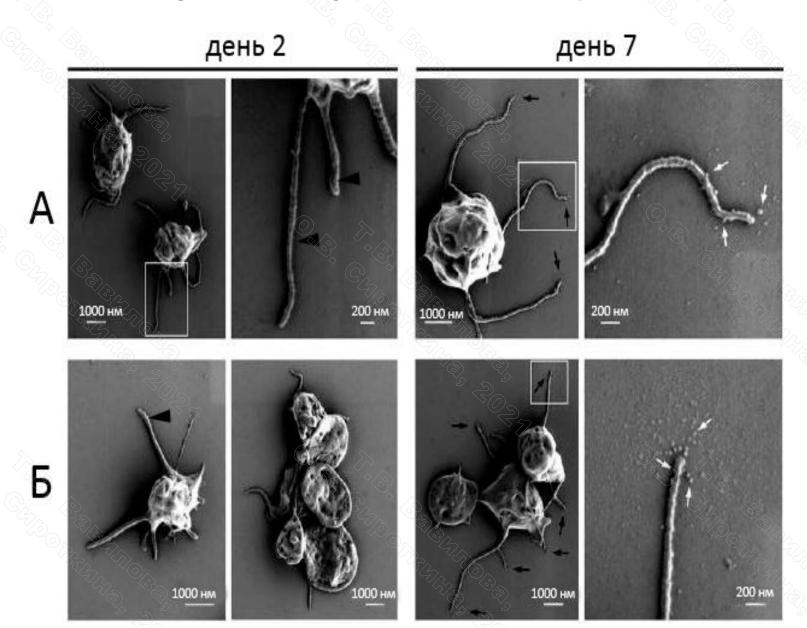


ВРЕМЯ

Активация тромбоцитов и их взаимодействие с другими клетками крови



Везикуляция тромбоцитов (СЭМНН)





Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, кафедра лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования



Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, центральная клинико-диагностическая лаборатория, кафедра биохимии

- В исследование вошли 18 пациентов с COVID-19. Контрольную группу составили 12 человек без признаков ОРВИ, без сердечно-сосудистых и тромбоэмболических эпизодов в анамнезе
- Всем пациентам и лицам контрольной группы был выполнен клинический анализ крови на гематологическом анализаторе «5-diff», а также измерено количество внеклеточных микровезикул экзосом на проточном цитометре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, USA) с помощью набора реагентов Exo-FACS (HansaBioMed Life Sciences, Estonia) и флуоресцентно меченых антител к поверхностным маркерам клеток CD41 (тромбоциты), CD45 (лейкоциты), CD235a (эритроциты) (Beckman Coulter, USA)
- Пациентам с COVID-19 были выполнены исследования маркеров активации системы гемостаза, провоспалительных маркеров и маркеров повреждения ткани: уровень фибриногена (g/L), D-димера (mg/L), C-реактивного белка (CPБ, mg/L), ферритина (mg/L), IL-6 (pg/mL), лактатдегидрогеназы (LDH, IU/L)
- По результатам компьютерной томографии у 8 пациентов выявлено поражение легких 2-ой степени, у 4 пациентов 3/4-ой степени, что соответствует 25-50% и более 75% паренхимы легких, охваченных патологическим процессом, соответственно
- В период нахождения в стационаре у данных пациентов не было выявлено развития тромбоэмболических осложнений

Показатели клинического анализа крови у пациентов с COVID-19 и в контрольной группе

Анализируемый показатель	COVID-19	Контроль	Paga
WBC, ×10 ⁹ /L	5,8 [4,5 – 7,9]	6,55 [4,65 – 7,35]	НД
NE, %	69,6 [61,2 – 76,1]	59,1 [49,8 – 64,4]	0,01
LY, %	21,7 [12,8 – 25,4]	28,1 [26,0 – 36,9]	0,003
MO, %	9,3 [8,1 – 10,8]	8,05 [6,95 – 10,75]	НД
EO, %	0,3 [0,1 – 0,4]	2,05 [1,2 – 3,05]	0,0002
BA, %	0,6 [0,2 – 1,2]	0,7 [0,6 – 0,8]	НД
NE, ×10 ⁹ /L	3,55 [2,9 – 6,2]	3,6 [2,35 – 4,75]	НД
LY, ×10 ⁹ /L	1,15 [1,0 – 1,4]	1,9 [1,35 – 1,95]	0,003
MO, ×10 ⁹ /L	0,65 [0,5 – 0,8]	0,5 [0,5 – 0,5]	НД
EO, ×10 ⁹ /L	0,00 [0,0 – 0,0]	0,1 [0,1 – 0,2]	0,003
BA, ×10 ⁹ /L	0,0 [0,0 – 0,0]	0,0 [0,0 – 0,0]	НД
RBC, ×10 ¹² /L	4,97 [4,66 – 5,1]	5,0 [4,6 – 5,1]	НД
HGB, g/L	143 [126 – 153]	141 [132 – 149]	НД
HCT, %	43,6 [38,1 – 44,8]	42,3 [39,4 – 44,1]	НД
MCV, fL	90,6 [83,8 – 93,1]	86,5 [82,1 – 90,9]	НД
MCH, pg	30,4 [27,4 – 30,8]	28,8 [27,2 – 30,9]	НД
MCHC, g/L	331,5 [327,0 – 337,0]	335 [331 – 341]	НД
RDW, %	13,7 [13,0 – 15,6]	13,7 [12,9 – 14,6]	НД
PLT, ×10 ⁹ /L	191 [169 – 242]	245 [217 – 291]	0,04
MPV, fL	9,1 [8,7 – 9,3]	8,9 [8,25 – 9,35]	НД

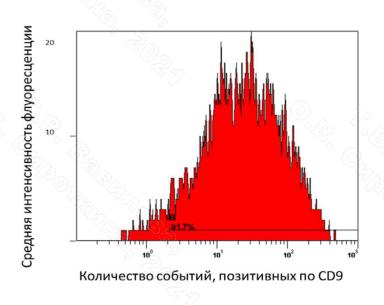
Маркеры воспаления и повреждения ткани у пациентов с COVID-19

Показатель, единицы измерения	Значение Ме [Q1–Q3]	Референтный интервал	
Фибриноген, g/L	5,20 [4,74–6,72]	2–4	
СРБ, mg/L	31,8 [16,1–75,0]	0–5	
Ферритин, mg/L	527 [124–676]	Мужчины 20–250 Женщины 10–120	
IL-6, pg/mL	27,3 [17,8–40,0]	0–7	
LDH, IU/L	229 [224–281]	Мужчины 135–225 Женщины 135–214	

Вместе с тем, при повышении уровня фибриногена почти в полтора раза выше верхней границы референтных значений, уровень D-димера находился в пределах референтного интервала и составил 0,29 [0,22 – 0,50] mg/L с учетом возраста пациентов

ХАРАКТЕРНЫЕ ЦИТОГРАММЫ:

слева — пациент с COVID (91,7% позитивных событий) справа — индивидуум контрольной группы (30,1% позитивных событий)





Количество внеклеточных микрочастиц — экзосом достоверно выше у пациентов с COVID-19 по сравнению с лицами контрольной группы (% позитивных событий):

93,2 [88,7 – 96,5] против 56,2 [50,5 – 73,5] (р=0,00001)

Количество микрочастиц (Me [Q1–Q3]) различного клеточного происхождения у пациентов с COVID-19 и лиц контрольной группы

Клеточный маркер	COVID-19	Контроль	p
С9+ (% событий)	93,2 [88,7 – 96,5]	56,2 [50,5 – 73,5]	0,00001
CD41+ (% событий)	45,4 [40,6 – 58,4]	10,1 [7,9 – 22,7]	0,000003
CD45+ (% событий)	14,2 [12,7 – 15,7]	1,4 [1,15 – 2,95]	0,000003
CD235a+ (% событий)	0,7 [0,5 – 1,1]	0,35 [0,3 – 0,6]	0,03

Количество экзосом коррелировало с относительным количеством нейтрофилов (R=0,67; p=0,0007)

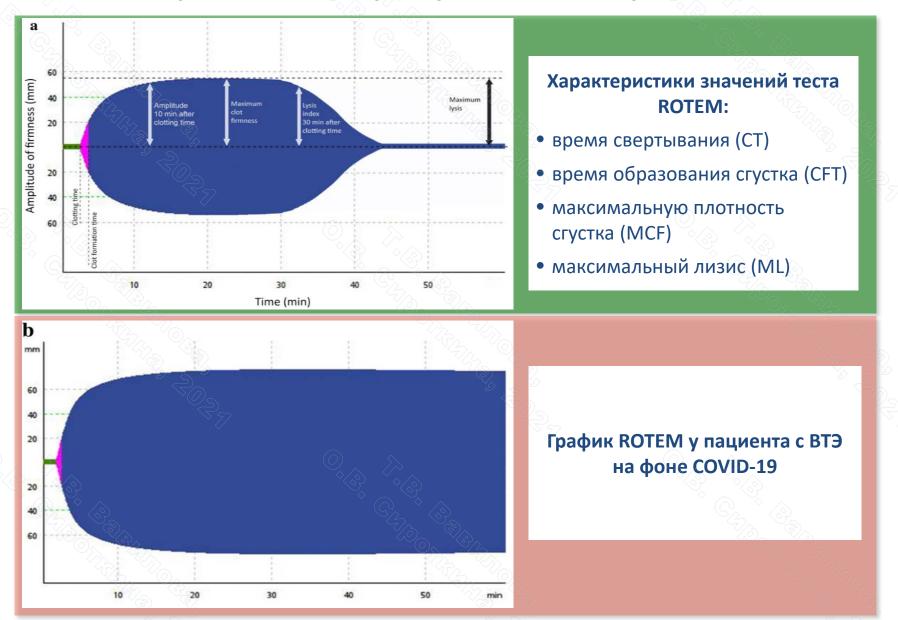
Количество микрочастиц (Me [Q1–Q3]) различного клеточного происхождения у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар, при выписке и в контрольной группе

	. (0)	V/A (0)		
Клеточный маркер	COVID-19 1 - поступление	COVID-19 2 - выписка	Контроль	p 30
CD41+ (% событий)	45,4 [40,6 – 58,4]	12,9 [11,5 – 16,6]	10,1 [7,9 – 22,7]	0,000003 – 1 vs K 0,000009 – 2 vs 1 NS – 2 vs K
CD45+ (% событий)	14,2 [12,7 – 15,7]	0,85 [0,7 – 1,3]	1,4 [1,15 – 2,95]	0,000003 – 1 vs K 0,00003 – 2 vs 1 0, 01 – 2 vs K
CD235a+ (% событий)	0,7 [0,5 – 1,1]	2,8 [2,1 – 3,7]	0,35 [0,3 – 0,6]	0,03 – 1 vs K 0,000001 – 2 vs 1 0,00008 – 2 vs K

Предварительные заключения...

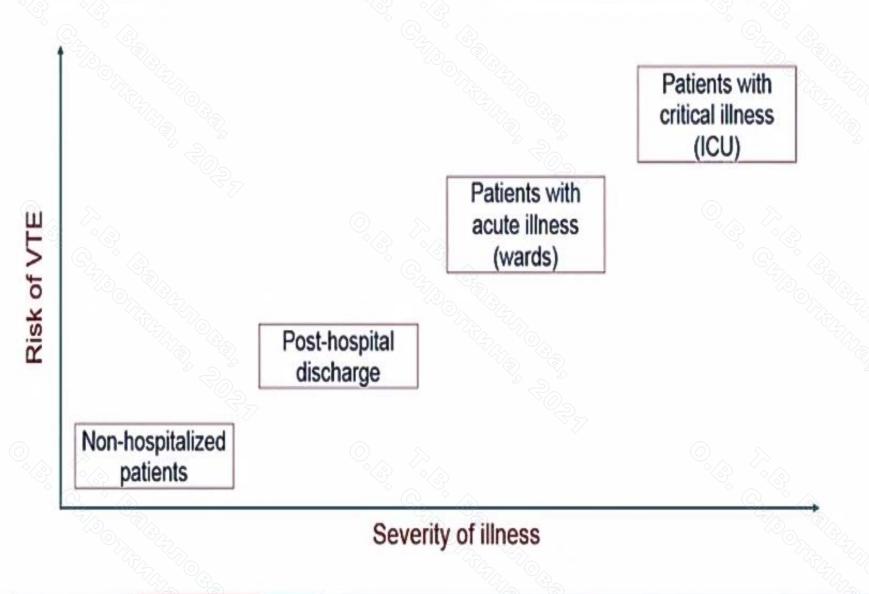
- Значительное увеличение количества микрочастиц тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения свидетельствет об активации системы свертывания крови и может быть предиктором неблагоприятных тромботических событий
- Корреляция количества микровезикул-экзосом с относительным количеством нейтрофилов подтверждает взаимосвязь между воспалением и активацией системы гемостаза
- Значительное увеличение уровня D-димера наблюдается у пациентов с COVID-19, находящихся в тяжелом состоянии и требующих срочной интенсивной терапии
- Количества внеклеточных микрочастиц-экзосом у больных COVID-19 может быть использовано как маркер активации гемостаза и повышенного риска тромботических осложнений на фоне инфекционного заболевания, даже если таковая активация отсутствует согласно уровню D-димера

Интегральные лабораторные тесты при COVID-19



Kruse JM, Magomedov A, Kurreck A, Münch FH, Koerner R, Kamhieh-Milz J, Kahl A, Gotthardt I, Piper SK, Eckardt KU, Dörner T, Zickler D. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. Crit Care. 2020 Dec 7;24(1):676. doi: 10.1186/s13054-020-03401-8.

Risk of COVID-19-associated VTE is related to severity of illness



Частота ВТЭО

	\bigcirc			
Группа больных	Частота ВТЭО, % (95% ДИ)	Доказано		
COVID-19, тяжелое течение	18,7% (14,9 – 22,8)	Наблюдательные исследования, многие низкого качества		
He COVID-19, ОРИТ	6%	РКИ высокого качества		
COVID-19, острое течение	5,5% (3,6 – 7,9)	Наблюдательные исследования, многие низкого качества		
He COVID-19, острое течение	0,7%	РКИ высокого качества		
После выписки COVID-19	1%, 0,6%, 0,5%			

Guidance from professional societies

Organization	Critically ill	Acutely ill	Post-discharge
ACCP	Prophylactic	Prophylactic	None
AC Forum	Intermediate	Prophylactic	None
ASH	Prophylactic Prophylactic		None
ISTH	Prophylactic or Intermediate Prophylactic		None or Prophylactic
NIH	Prophylactic	Prophylactic	None

What is the impact of other classes of drugs (e.g., anti-platelet, anti-viral, anti-cytokine, anti-complement, corticosteroids) on thrombotic risk?

Moores et al., Chest 2020, Barnes et al., J Thromb Thrombolysis 2020; https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation; Spyropoulos et al., J Thromb Haemost 2020; https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation; Spyropoulos et al., J Thromb Thrombolysis 2020; https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.





Коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови

в виде:

- значительного повышения концентрации D-димера и фибриногена
- незначительного удлинения протромбинового времени
- умеренного снижения количества тромбоцитов
- низкой встречаемости изменения уровней антитромбина и протеина С

Коагулопатия при COVID-19 ассоциирована с риском артериального и венозного тромбоза, а также риском смерти.

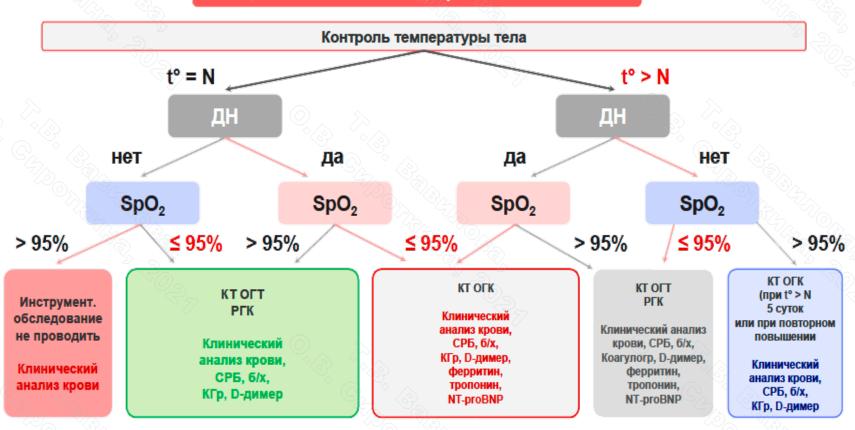
Клиническим значением обладают:

- возрастание D-димера в 3-4 раза более возрастной нормы
- удлинение ПВ, особенно при тяжелом течении (снижение % протромбина)
- увеличение концентрации фибриногена
- D-димер повышается после 50 лет в связи с накоплением хронических заболеваний. Расчет возрастного уровня cut-off выполняется по формуле: возраст х 0,01 мкг/мл (при измерении в FEU).
- С осторожностью нужно подходить к исследованию D-димера у беременных.
 - **Для беременности характерно повышение D-димера. Клиническое** значение
 - **†** D-димера при COVID-19 у беременных окончательно не определено.

Приложение 2-1 Лабораторный и инструментальный мониторинг у больных с COVID-19 или подозрением на COVID-19



Пациент с COVID-19/ Подозрением на COVID-19



ДН – дыхательная недостаточность; КТ ОГТ – компьютерная томография органов грудной клетки;

РГК – рентген грудной клетки; СРБ – С-реактивный белок; 6/х – биохимический анализ крови;

КГр – коагулограмма. (Протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген)

Приложение 2-2 Лабораторный мониторинг пациентов с COVID-19 или с подозрением на COVID-19 в зависимости от тяжести состояния



Лёгкое Течение

Амбулаторное лечение

Клинический анализ крови Биохимические исследования

по показаниям

Среднетяжелое течение

Амбулаторное лечение или Госпитализация

Кинический анализ крови 1 раз в 2-3 дня Биохимические исследования 1 раз в 2-3 дня Контроль гемостаза 1 раз, далее по показаниям СРБ, ИЛ-6,ферритин при поступлении (повтор по показаниям)

Тяжелое течение

Госпитализация в ОРИТ Клинический анализ крови ежедневно и по показаниям Биохимические исследования ежедневно и по показаниям Контроль гемостаза ежедневно и по показаниям СРБ, ИЛ-6, ферритин, прокальцитонин, NT-proBNP/BNP в динамике

- ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается лишь у 0,6% выживших больных и в 71,4% у умерших больных.
- Для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется использовать критерии Международного общества по тромбозам и гемостазу (ISTH). Диагноз ДВС-синдрома устанавливается при наличии 5 и более баллов:

Показатель	Балл	Значение показателя
1/0-11/10-10 Trouble 1/109	2	< 50
Количество тромбоцитов, х10 ⁹	1	≥ 50 и <100
плф/р тимор	3	Сильное повышение
ПДФ/D-димер	2	Умеренное повышение
Э Постольный постольны	2	≥ 6 сек
Протромбиновое время	1	≥ 3 сек и < 6 сек
Фибриноген (мг/мл)	1	< 100

- Назначение НМГ, как минимум, в профилактических дозах показано ВСЕМ госпитализированным пациентам.
- При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование (НФГ)
- ↑ дозы гепарина до промежуточной или лечебной может быть рассмотрено
 при ↑↑ D-димера, при наличии дополнительных факторов риска венозных
 тромбоэмболических осложнений, при тяжелых проявлениях COVID-19, а также при
 лечении в блоке ОРИТ.
- У больных с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м2) следует рассмотреть увеличение профилактической дозы на 50%.
- Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению антикоагулянтов.

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза **	Лечебная доза	
	Антико	агулянты для парентерально	ого введения	
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут.	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут.	В/в инфузия оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях — внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.	
Далтепарин натрия*	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 анти-Ха МЕ 2 раза/сут.	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.	
Надропарин кальция*	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут.	
Эноксапарин натрия*	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут.	Подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 анти-Ха МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.	
Парнапарин натрия*	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	
Бемипарин натрия*	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут		
Фондапаринукс натрия*	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1раз/сут.		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.	
		\		
	•	Пероральные антикоагулянт	bi***	

Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ГЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг
			1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	5 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 10 мг 2 раза/сут 7 суток,
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			затем 5 мг 2 раза/сут как минимум 3 месяца
Дабигатрана этексилат****	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных
7/8)	у больных с клиренсом креатинина		доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3
<u></u>	30-49 мл/мин	<u> </u>	месяцев

Мониторинг НФГ

АЧТВ

- Доступен в любой лаборатории
- Низкая стоимость
- Чувствительность в т.ч. к дефициту факторам свертывания и ВА
- Широкий перечень источников интерференции
- Чувствительность к гепарину зависит от реагента
- Необходимо обновление референсного диапазона при смене лота
- Необходимо определение базовых значений АЧТВ до назначения НФГ
- Удлинение АЧТВ:
 - в присутствии АФА (часто при вирусных инфекциях)
 - о ↑ СРБ
 - о ↑ пдф
 - Преаналитические факторы (контаминация, V образца, HIL)
- Укорочение АЧТВ:
 - Преаналитические факторы (длительный венозный стаз, активное перемешивание, PF4 и др.)
 - ↑ φ.VIII

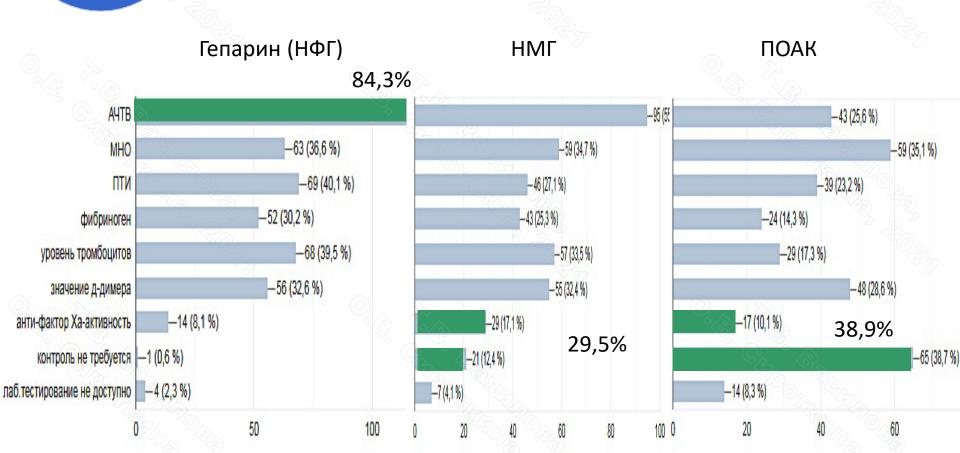
Анти-Ха активность

- Меньше подвержен биологической вариации
- Отсутствует необходимость определения базовой активности до назначения НФГ
- Не подвержен изменениям в системе гемостаза (напр. ↑ ф.VIII)
- Преаналитические факторы (PF4, HIL)
- Вариабельность методик и реагентов
- Сложность определения терапевтического диапазона
- Не валидирован для использования при системном воспалении
- Выполняется в малом количестве лабораторий
- Высокая стоимость по сравнении с рутинными тестами



Контроль антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике при COVID-19

(данные опроса 223 сосудистых хирургов)



Take home points

- Тромботические осложнения при COVID-19 включают ВТЭО, острые АТ, микроваскулярные тромбозы
- Потенциальный механизм повреждение эндотелия, гиперкоагуляция и воспаление
- Фоновый риск тромбозов ухудшает течение COVID-19
- Тяжелое течение COVID-19 существенно увеличивает риск тромбозов по сравнению с другой патологией
- Риск после выписки у больных с COVID-19 представляется низким
- Госпитализированные больные должны получать антикоагулянтную терапию
- Оптимальная интенсивность антикоагуляции исследуется

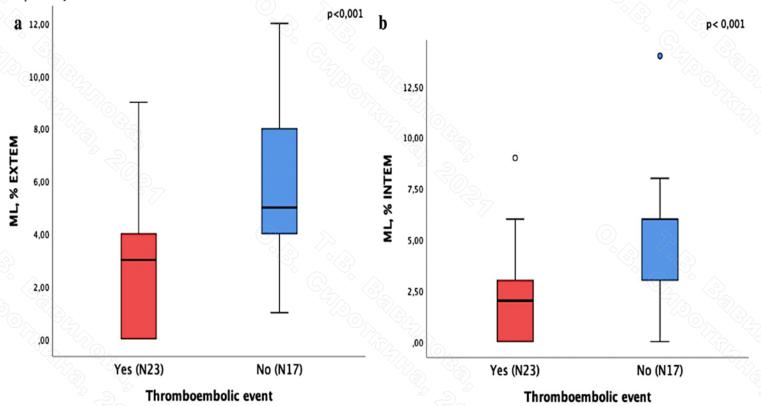
Случаи применения тромболизиса у пациентов с COVID-19



Благодарность за проведенную работу и предоставленные клинические случаи сотрудникам Киришской межклинической больницы, Ленинградская область Серафимову С.В., Рудаеву Л.Я., Синициной С.М.

Фибринолиз, тромбозы, COVID-19

- Снижение фибринолитической активности у пациентов с COVID-19, более выраженное при тромботических осложнениях
- Предположение о том, что источником D-димера являются внутриальвеолярные отложения фибрина с локальной активацией фибринолиза



Активность системы фибринолиза при COVID-19

	Свойства вируса	Легкая тяжесть COVID- 19	Средняя степень тяжести COVID-19	Тяжелое течение COVID-19
Плазмин	+	1	^	↑↑↑ -> ↓ «Плазминовый парадокс»
tPA				Супрессия
PAI	¥			Гиперпродукция

Дисбаланс ассоциирован с ухудшением респираторного статуса

SOS! Нужна помощь фибринолизу! Но это очень опасно!

Keragala, Medcalf, Myles, 2020; Medcalf, Keragala, Myles, 2020 Henry и др., 2020

Цель исследования:

Определение эффективности системной тромболитической терапии у пациентов с тяжелыми расстройствами газообмена, ассоциированными с COVID-19

(клинические случаи)

Критерии включения (показания для проведения системной тромболитической терапии)

- 1. Подтверждение диагноза COVID-19: клиническое, рентгенологическое и/или по данным КТ легких и лабораторное (исследование методом амплификации нуклеиновых кислот мазка из ротоглотки)
- 2. Тяжесть нарушений газообмена, требующая проведения ИВЛ или высокая вероятность ее применения в ближайшие 24 часа (гипоксемия без метаболических маркеров генерализации расстройств газообмена)

Критерии исключения (противопоказания для проведения системной тромболитической терапии)

- 1. Возраст ≤ 18 лет
- 2. Острый инфаркт миокарда за предшествующие 3 недели
- 3. Проведение СЛР во время текущей госпитализации
- 4. ОНМК или невозможность уточнить неврологический статус больного перед ТЛТ
- 5. Нестабильность гемодинамики (доза норадреналина более 0,2 мкг/кг/мин)
- 6. Острая почечная недостаточность / заместительная почечная терапия
- 7. Тяжелая печеночная дисфункция при уровне билирубина более 50 мкмоль/л
- 8. Тампонада сердца
- 9. Бактериальный эндокардит
- 10. Неконтролируемая артериальная гипертензия с СисАД ≥ 180 мм рт.ст, а ДАД ≥ 110 мм рт.ст.

- 11. Активное кровотечение
- 12. Черепно-мозговая травма или геморрагическое ОНМК в течении предшествующих трех месяцев
- 13. Верифицированная опухоль или сосудистая мальформация головного мозга
- 14. Генерализованный судорожный припадок во время текущей госпитализации
- 15. LP в течении ближайших семи суток
- 16. Оперативное лечение или тяжелое травматическое повреждение за ближайшие две недели
- 17. Геморрагический синдром неясного генеза
- 18. Одновременный постоянный прием варфарина
- 19. Беременность
- 20. Генерализованные формы ЗНО
- 21. Верифицированная аневризма грудного или брюшного отдела аорты

52

Примененная тактика терапии

Системная тромболитическая терапия с использованием препарата тенектеплаза (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена):

внутривенное медленное введение (5-10 сек) в дозе

- 10000 ед 50 мг 10 мл раствора (n=5) вес более 90 кг
- 9000 ед 45 мг 9 мл раствора (n=2) вес 80 90 кг
- 8000 ед 40 мг 8 мл раствора (n=1) вес 70 80 кг

Антикоагулянтная терапия с использованием:

- □ Эноксипарина подкожно в дозе 1 мг/ кг массы тела 2 раза в сутки (n=4)
- □ Гепарин внутривенно до целевых значений АПТВ 60-80 сек ≈1500-2000 ед в час (n=2)
- ☐ Эноксипарин и переход на гепарин на вторые сутки после системного тромболизиса (n=2)

Характеристика пациентов и клинические исходы

\$\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	Пол	Popper				Длитель	ьность преб (сутки) в:	ывания	НФГ (0)	Прямые
		Возраст	t _o	t ₁ t	t ₁ t _t	Стацио- наре	ОРИТ	ИВЛ	НМГ (1)	осложнения ТЛТ
B1	M	41	6	2	2	22	8	0	0	7 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 -
С	М	77	4	4	3	34	9	5	0	
B2	М	63	6	2	2	16	5	2	<u> </u>	<u>-</u>
4 *	ж	72	7	0	2/5	18	18	18	0/1	-
H	ж	61	6	1	19	21	4	0	1 %	
Б	M	67	4	0	1	17	5	3	0/1	
Γ*	ж	70	5	2	2	8	6	6	1	
Л	М	35	7	3	2	24	7	0	1	- 303
Средн ее		60,7	5,4	1,7	2,2	20	7,7	4,2		* 7

 $[{]f t}_0$ – сутки от начала заболевания до поступления в стационар

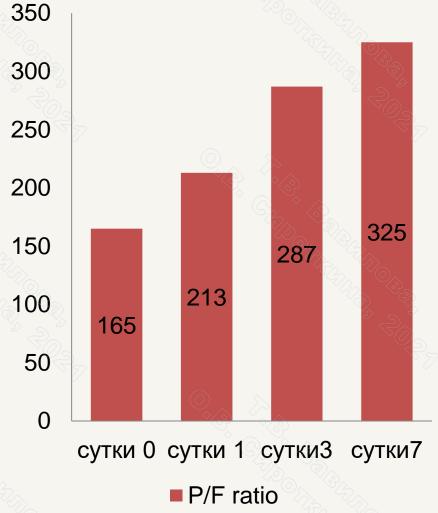
 t_1 – сутки от поступления в стационар до поступления в ОРИТ

 $[\]mathbf{t}_{\mathsf{t}}$ – сутки от поступления в ОРИТ до проведения ТЛТ

^{* -} умершие пациенты

Динамика показателя PO_2/FiO_2 в течение недели после ТЛТ

ZO(P/F - 0	P/F – 1	P/F – 3	P/F -7
B1	213	213	226	280
С	186	246	355	316
B2	160	202	420	447
4	65	196	194	268
YR	180	218	258	198
Н	163	220	296	390
Б	136	232	266	270
Γ] 182	210	284	Смерть на 7 сутки
Л	203	186	453	437
Средне е	165,3	213,6	287,8	325,7



Динамика D-димера на фоне проведения ТЛТ

	D-0	D-1	D-3	D-7
B1	1118	1044	1031	987
O C	456	893	557	489
B2	643	4137	1051	760
Ч	598	1099	658	1050
q_{R}	658	1059	1990	2936
Н	391	1082	866	439
Б	1050	4352	3456	2578
	1055	2390	589	Смерть на 7 сутки
Л	962	1139	398	521
Средн ее	770,1	1910,5	1177,3	1220



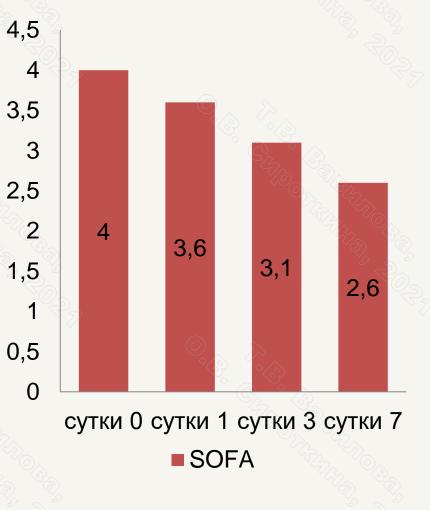
Динамика С-реактивного белка на фоне проведения ТЛТ

~;	CRP 0	CRP –	CRP –	CRP –
B1	192	372	373	249
\bigcirc C	207	238	137	119
B2	191	80	29	17
ч	205	66	233	296
\Box \Box \Box	233	372	128	372
Н	39	45	28	11
Б	265	169	104	86
Г	216	118	84	Смерт ь на 7 сутки
Л	289	189	21	11
Средне е	193,5	183,2	147,4	145,1



Динамика баллов по шкале SOFA

	SOFA -0	SOFA - 1	SOFA -3	SOFA - 7			
B1	3	3	2	2			
C	4	2	2	⇒ 1			
B2	4	2	0	0			
Ч	4	5	5	7			
	4	§ 5	7	5			
Н	4	3	3	2			
Б	4	5	3	3			
	4	4	4	Смерть на 7 сутки			
Л	5	4	2	1			
Сред- нее	4	3,6	3,1	2,6			



Системная тромболитическая терапия при COVID-19

	системная тр	DIMOOTIVITY CCK at	терапия при со ир-13
Исследование	Методология	Препарат, режим дозирования	Основные результаты
Arachchillage D.J. et al. n = 12	подтвержденная ТЭЛА (10) Критерий включения Р/F ≤ 200 +ИВЛ	Альтеплаза 10 мг бол. + 90 мг инф. 2 ч НФГ до АПТВ 60-80 сек	Р/F от 73,8 до 122,8 в первые 24 ч после ТЛТ Неустойчивый эффект ТЛТ в отношении Р/F Летальность 41,6% - 5 пациентов (предполагаемая летальность 75%)
Papamichalis P. et al. n = 1	69 лет, P/F 115, ИВЛ, РЕЕР 8 смН ₂ О тромботическое поражение кожи Комбинация с тоцилизумабом	Альтеплаза 25 мг инф. 2 ч + 25 мг инф 22 ч НМГ до анти-Ха 0,6-1,0 МЕ/мл	P/F от 115 до 228 в первые 15 ч после ТЛТ Снижение P/F до 150 через 48 часов. Смерть на 45 сутки от инфекционных осложнений
Poor H.D. et al. n = 4	ИВЛ РО ₂ ≤ 80, РСО ₂ ≥ 45, Шок, большие дозы норадреналина	Альтеплаза 2 мг/ч 24 ч (1), 50 мг за 75 мин (1), 50 мг за 2 часа (2), НФГ 2 мг/ч	Во всех случаях «+» эффект, регресс шока, гиперкапнии и гипоксемии. n = 3 — нестойкий; летальность от рефрактерного шока и СПОН n = 2 — эффект стойкий, экстубация и выписка в течении 10 дней
Goyal A. et al. n = 3	Пациенты (3) прогрессирующее ухудшение и прогноз перевода на ИВЛ в ближайшие 24 ч.	Альтеплаза 2 мг/ч∑30 мг (1), 2 мг/ч∑50 мг (2) НФГ до АЧТВ 60-80 сек -> НМГ через 24 ч	Во всех случаях «+» эффект, отказ от ИВЛ и реконвалесценция в течении 1-2 недель
C.D. Barrett et al. n = 5	Пациенты с тяжелой ДН требующие ИВЛ	Альтеплаза 25 мг инф. 2 ч + 25 мг инф 22 ч (1),50 мг за 2 ч х 2 (1), 50 мг за 2 ч (2)б 50 мг за 2 ч + 2 мг/ч 22 ч (1) НФГ до АПТВ 60-80 сек	«+» эффект во всех случаях. Летальность №1 из 5.

Moore HB, et al. Study of alteplase for respiratory failure in SARS-Cov2/COVID-19: Study design of the phase II a STARS Trial. Research and practice in thrombosis and haemostasis. – 2020. – T.21. - №. 4(6). – C. 984-996.



Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series

```
Janice Wang<sup>1</sup> | Negin Hajizadeh<sup>1</sup> | Ernest E. Moore<sup>2,3</sup> | Robert C. McIntyre<sup>3</sup> |
Peter K. Moore<sup>4</sup> | Livia A. Veress<sup>5</sup> | Michael B. Yaffe<sup>6,7</sup> | Hunter B. Moore<sup>3</sup> |
Christopher D. Barrett<sup>6,7</sup>
```

J. Thromb Haemost. 2020; Received: 2 April 2020

- ✓ 3 случая в/в назначение tPA (Alteplase) пациентам с COVID-19, страдающим ОРДС и дыхательной недостаточностью
- ✓ Во всех трех случаях пациенты продемонстрировали первоначальное улучшение соотношения Р / F от 38% (случай 3) до ~ 100% улучшения (случай 1)
- ✓ Улучшения были длительными (1) или временными (2) после завершения инфузии tPA

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Необходимы исследования для оценки эффективности именно терапии tPA или случайных эффектов для определения оптимального режима дозирования tPA в сочетании с антикоагулянтной терапией или без нее при ОРДС COVID-19, включая необходимость повторного введения, если преимущества временны

Собственные выводы:

- ✓ Наблюдения демонстрируют эффективность использования ТЛТ в комплексной терапии тяжелых случаев COVID-19
- ✓ ТЛТ соответствует патогенетическому подходу к лечению, позволяет уменьшить выраженность нарушений газообмена и таким образом улучшить первичные и вторичные исходы

Остаются вопросы:

- ? оптимальный препарат ТЛТ
- ? режимы введения
- ? дозы
- ? кратность введения

Требуются клинические исследования для ответа на данные вопросы

Заключение

- COVID-19 сопровождается серьезными нарушениями свертывания крови, которые реализуются тромботическими эпизодами в разных отделах сосудистого русла
- Лабораторные методы должны быть применены для комплексной оценки различных звеньев патогенеза, связанных с активацией гемостаза
- Своевременная и активная антикоагулянтная тактика позволяет предотвратить тромботические осложнения, но должна быть использована с неизменной оценкой соотношения польза/риск для каждого конкретного пациента

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

