



# 1-я Республиканская научно-практическая конференция с международным участием



*«Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии»*

**Донецк, 25 декабря 2020 г.**

***Коагулопатии при новой коронавирусной инфекции COVID-19***

**Кардашевская Л. И., Склянная Е.В.,  
Кафедра внутренних болезней №3**

# COVID-19 в Российской Федерации (данные на декабрь 2020 г.)

- 1,8 % - заболевших;
- 65 % - с клинической симптоматикой;
- 25-30 % - с пневмонией;
- из них – 10 % - в ОРИТ, 5 % - на ИВЛ!
- крайне тяжелых больных  $\approx$  3 %.

# Что такое коагулопатия, ассоциированная с COVID-19?

*- Это активация системы свертывания крови с повышением фибриногена и D-димера, корреляция с маркерами воспаления (СРБ).*

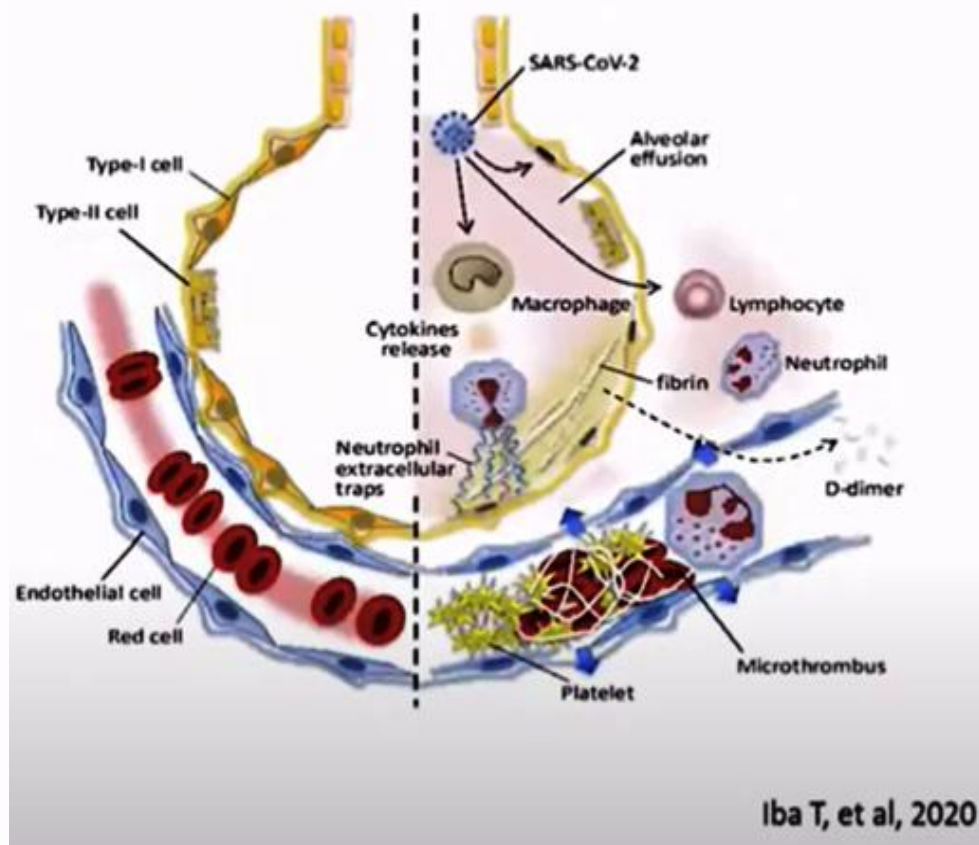
## *Отличия от ДВС при сепсисе или травме:*

- удлинение АЧТВ и/или ПТВ незначительно;*
- тромбоцитопения умеренная (кол-во тромбоцитов  $\approx 100 \times 10^9 / \text{л}$ );*
- Результаты лабораторных исследований, подтверждающих наличие микроангиопатии, неубедительны.*
- Не отмечено потребления компонентов противосвертывающей системы антитромбина и протейна С, характерного для ДВС-синдрома, отмечаемого при сепсисе.*

*При тяжелой инфекции в редких случаях коагулопатия может соответствовать критериям ДВС.*

# Локальные механизмы тромбообразования в сосудах легких при COVID-19

## Патогенетический легочный pattern



1. При тяжелом течении заб-ия в крови значительно повышается количество активных нейтрофилов.
2. Активированные нейтрофилы дегранулируют и называются в связи с низкой плавучестью N. с низкой плотностью.
3. N.с низкой плотностью образуют нейтрофильные внеклеточные ловушки(NETs), связываясь с тромбоцитами, внеклеточными нитями ДНК, антимикробными белками (миелопероксидаза,нейтрофильная эластаза (NE), citH3).
4. NETs активируют тромбоциты, связываются с фибрином и агрегируют между собой, что приводит к стойкому иммунотромбообразованию.

# Механизм и последствия индуцирования нейтрофильных внеклеточных ловушек

- Актив. тромбоциты и нейтрофилы агрегируются на поверхности поврежденных эндотелиоцитов, образуя литические NTEs с последующей активацией тромбоцитов, присоединением фибрина и образованием мощного иммунотромба.
- Иммунотромбоз имеет защитное значение: от повреждения эндотелия и для элиминации патогенов.
- Клинически поражаются мелкие сосуды по типу нейтрофильного капиллярита, характерного также для легочных проявлений иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, реакций на трансплантат.
- ***В итоге – поражение микроциркуляторного русла легких, а также ветвей легочных артерий и вен со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами.***
- Указанные изменения были подтверждены выявлением окклюзии и микротромбозов легочных сосудов малого калибра при диссекции легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

# Статистика вскрытий с COVID-19 в мире и в Российской Федерации

## A Call to Action

### The Need for Autopsies to Determine the Full Extent of Organ Involvement Associated With COVID-19

Rolf F. Barth, MD  
Columbus, OH  
Xinyang Xu, DO  
Kansas City, MO  
L. Maximilian Bujak, MD  
Houston, TX

The purpose of this letter very simply put is, a "call to action" for complete, detailed autopsies of patients who have succumbed to infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).



us.<sup>1</sup> In contrast to this report,<sup>2</sup> reported on the detailed pathology of two decedents, one of whom succumbed to an acute bronchopneumonia. The other to an acute bronchopneumonia. The decedent's lungs showed acute with numerous hyaline membrane "biopsies" of tissue from a 50-year-old male who died as a result of COVID-19, as reported on the histopathologic, but not the clinical, findings. On the basis of these "biopsies" biopsies changes consistent with diffuse alveolar damage (ARDS). Interstitial infiltrates were seen in both lung parenchyma and cytopathic changes. Viral etiology were identified. A focal mononuclear inflammatory infiltrate in the heart and moderate microvesicular steatosis and portal activity was seen. It may not have been related to COVID-19.

«очень ограниченное число вскрытий с COVID-19 в единичных патологоанатомических отделениях мира»

Москва – на 01.11.2020 г.

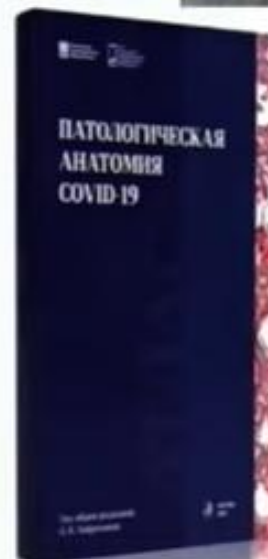
произведено **15.000** вскрытий умерших с COVID-19 (из них 7000 – умерших от COVID-19)

В апреле 2020 г. издан

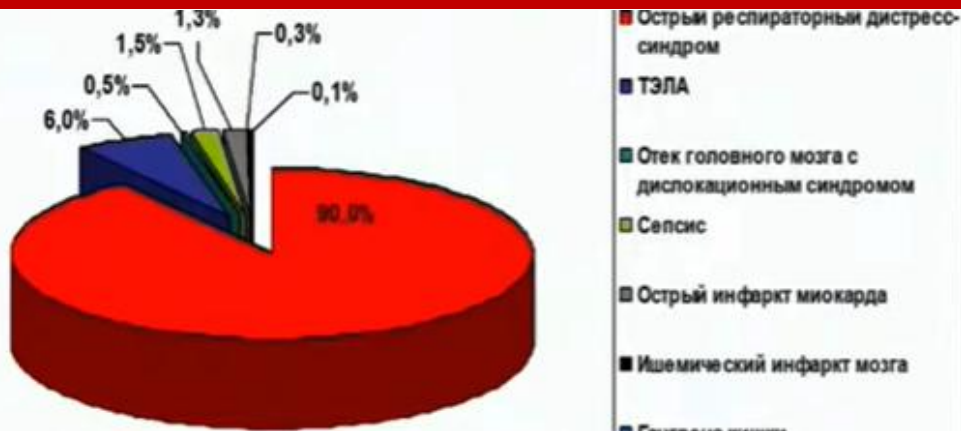
Атлас «Патологическая анатомия легких при COVID-19» (Москва-Рязань)

В июне 2020 г. издан

Атлас «Патологическая анатомия COVID-19» на основе анализа результатов **2000** вскрытий (с 20 марта по 22 мая 2020 г.)



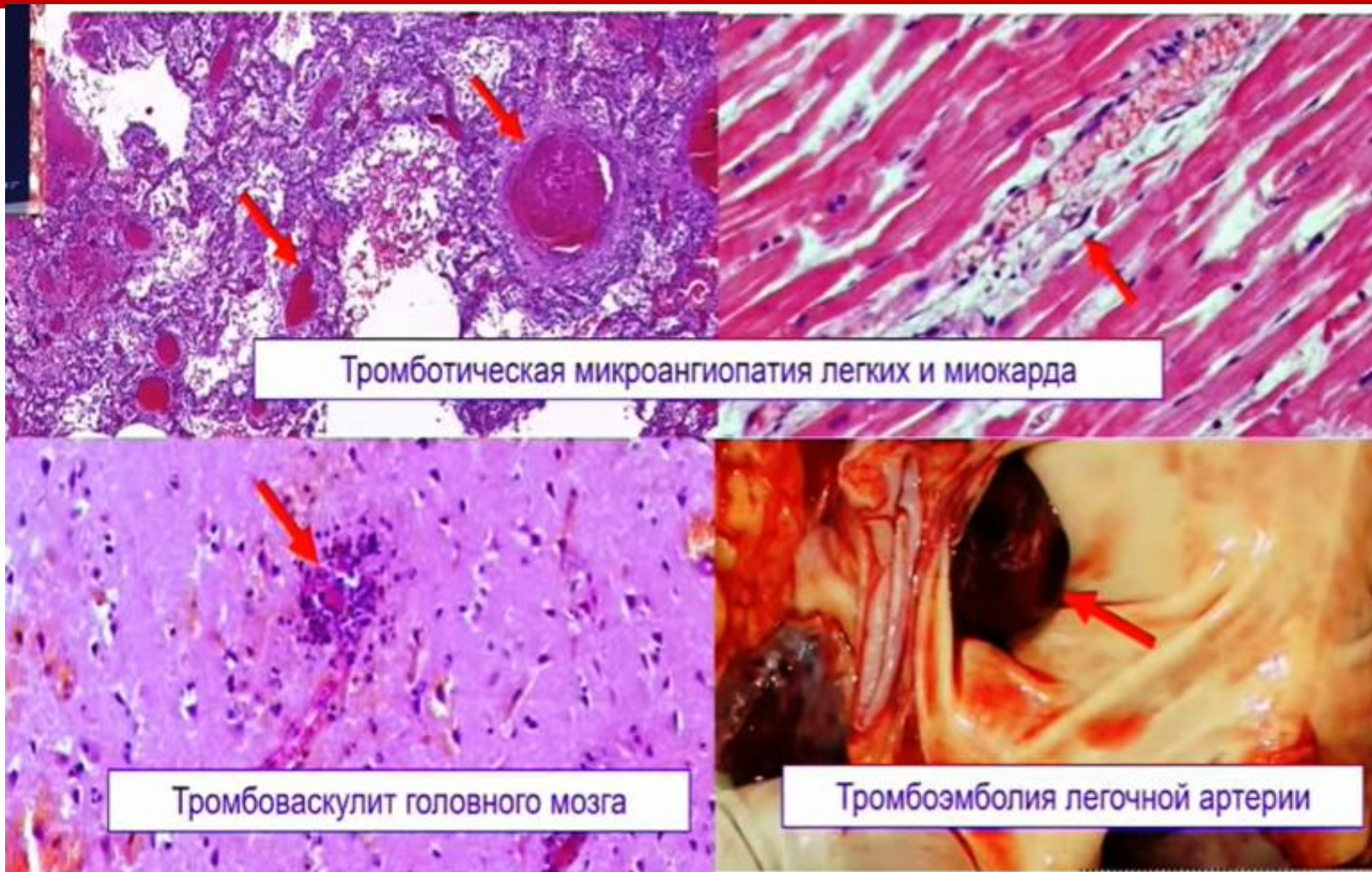
# Тромбоз крупных артерий и ТЭЛА у умерших от COVID-19 (2000 аутопсий)



Непосредственные причины смерти



# Тромботическая микро- и макроангиопатия, васкулит, тромбозы



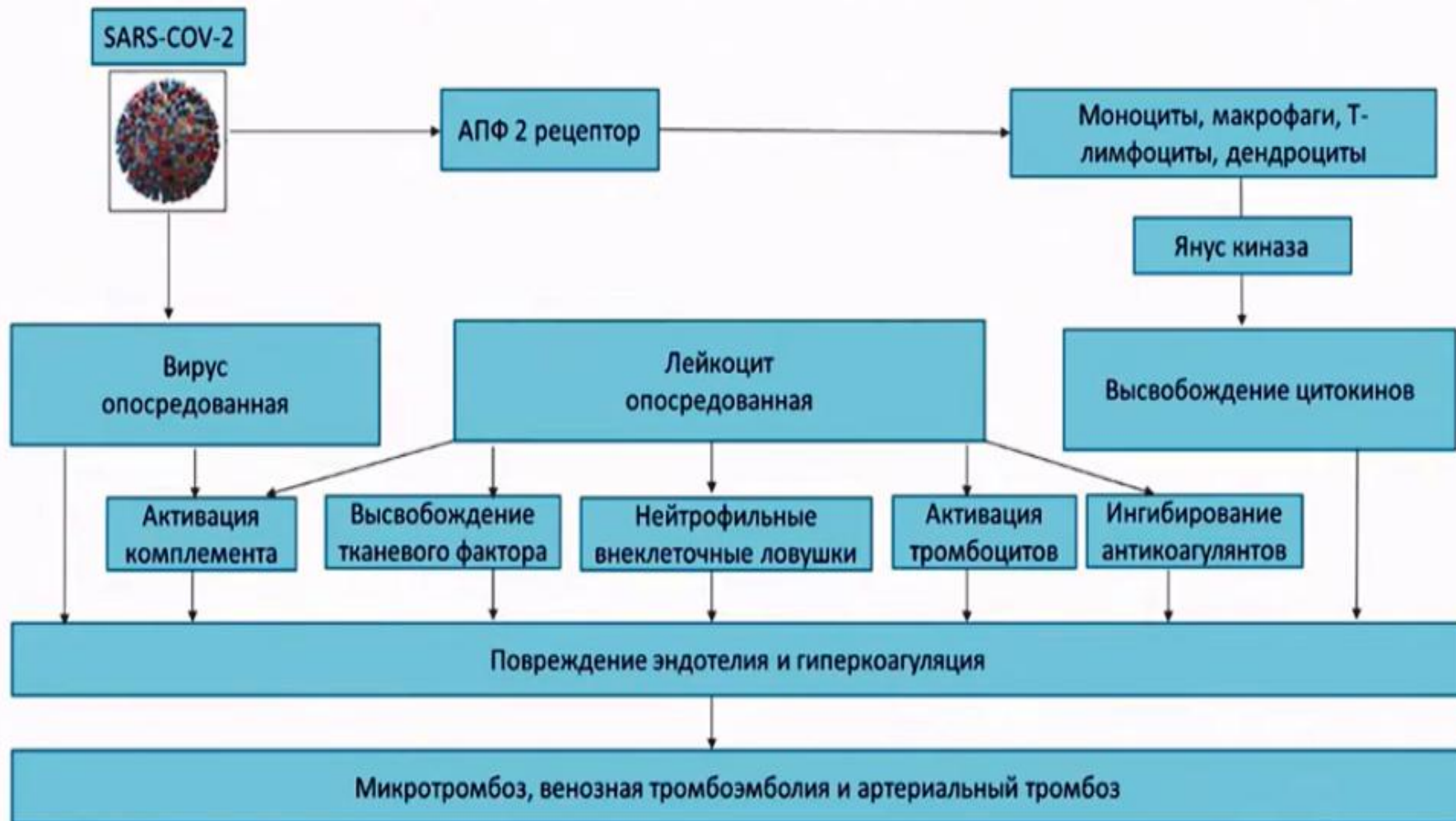
Тромботическая микроангиопатия легких и миокарда

Тромбоваскулит головного мозга

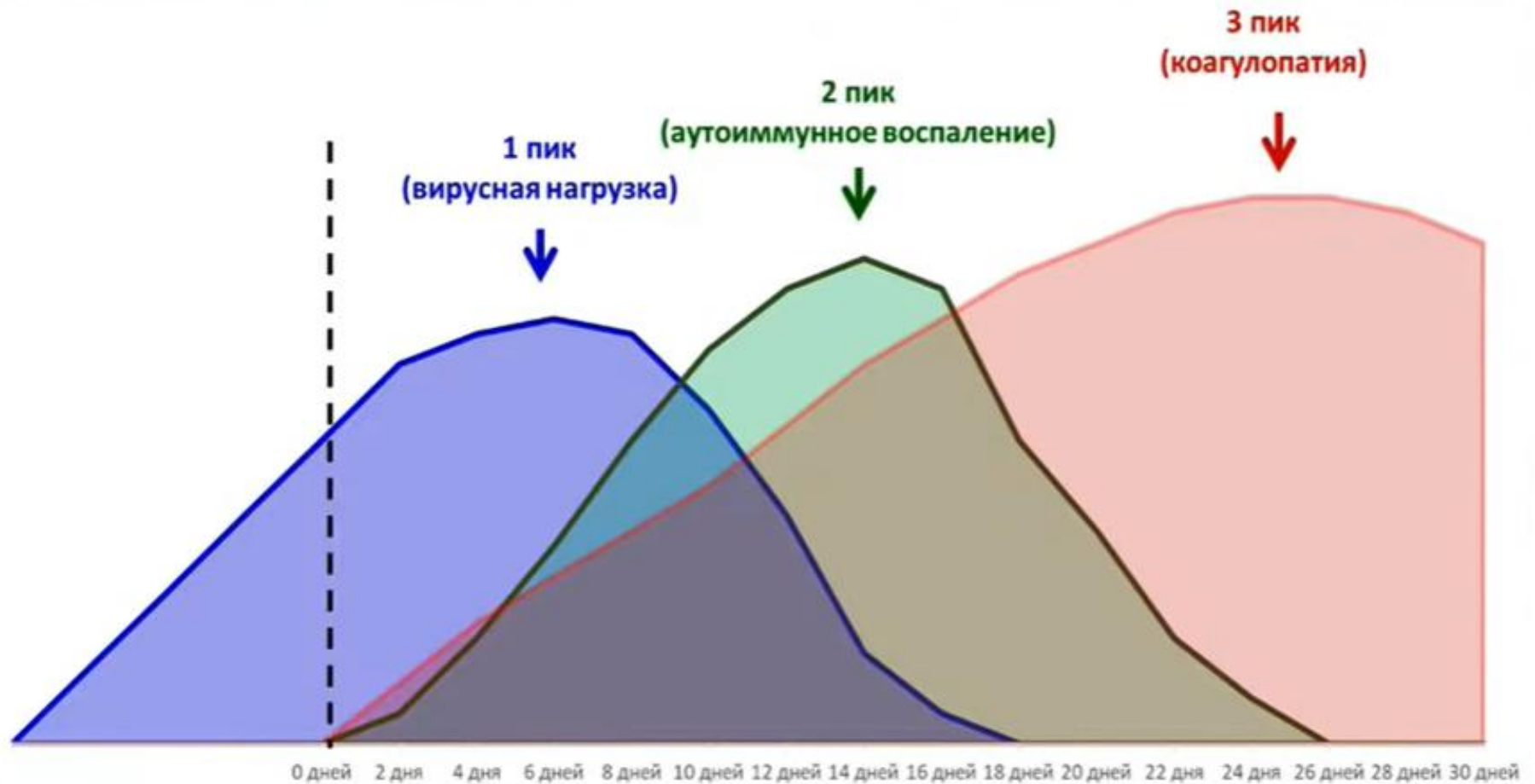
Тромбоз легочной артерии



# Модель COVID-ассоциированной коагулопатии



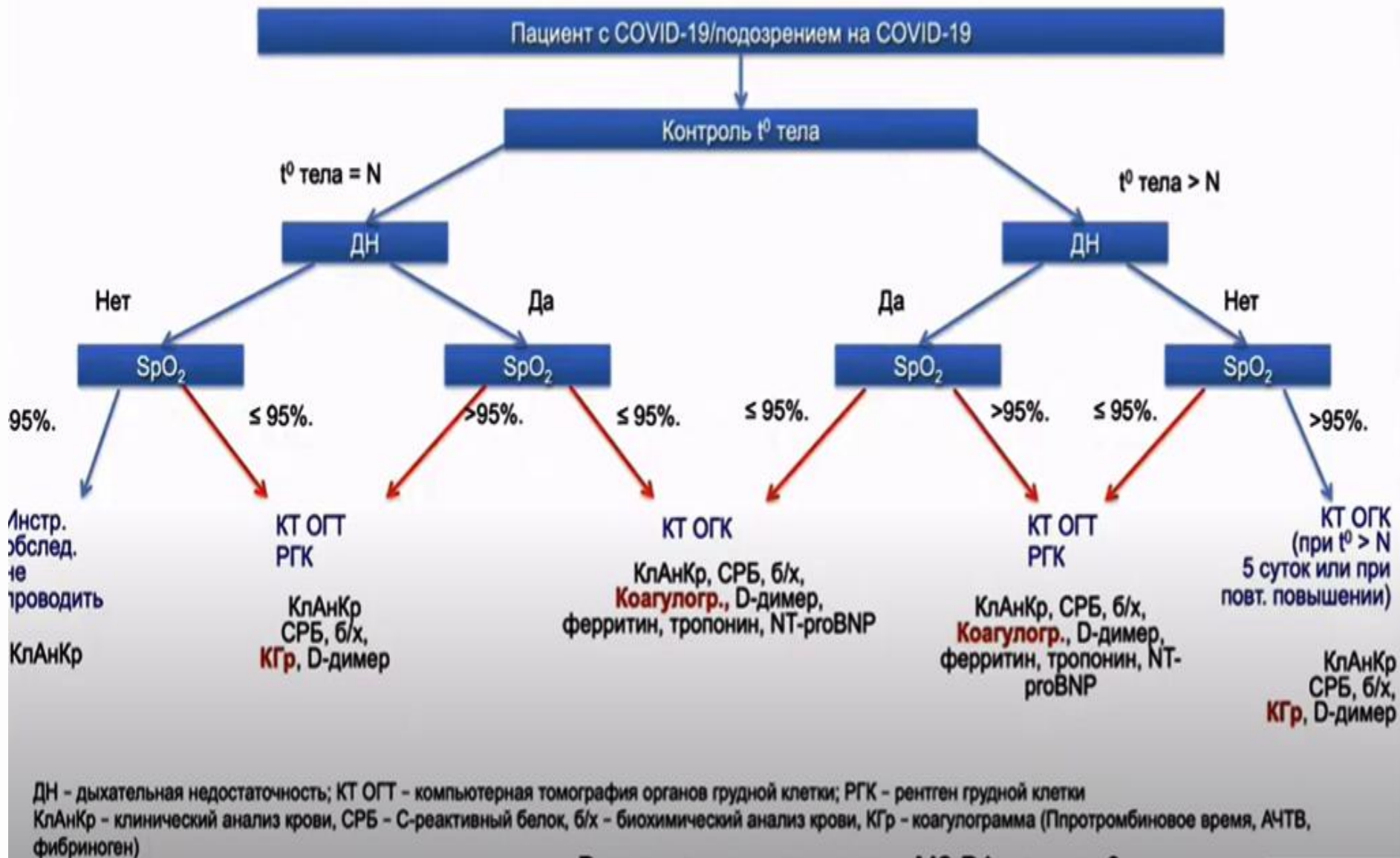
# Схема прогрессирования различных проявлений новой коронавирусной болезни COVID-19



# Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)



# Объем клинического и лабораторного обследования больных с COVID-19 или подозрением на COVID-19



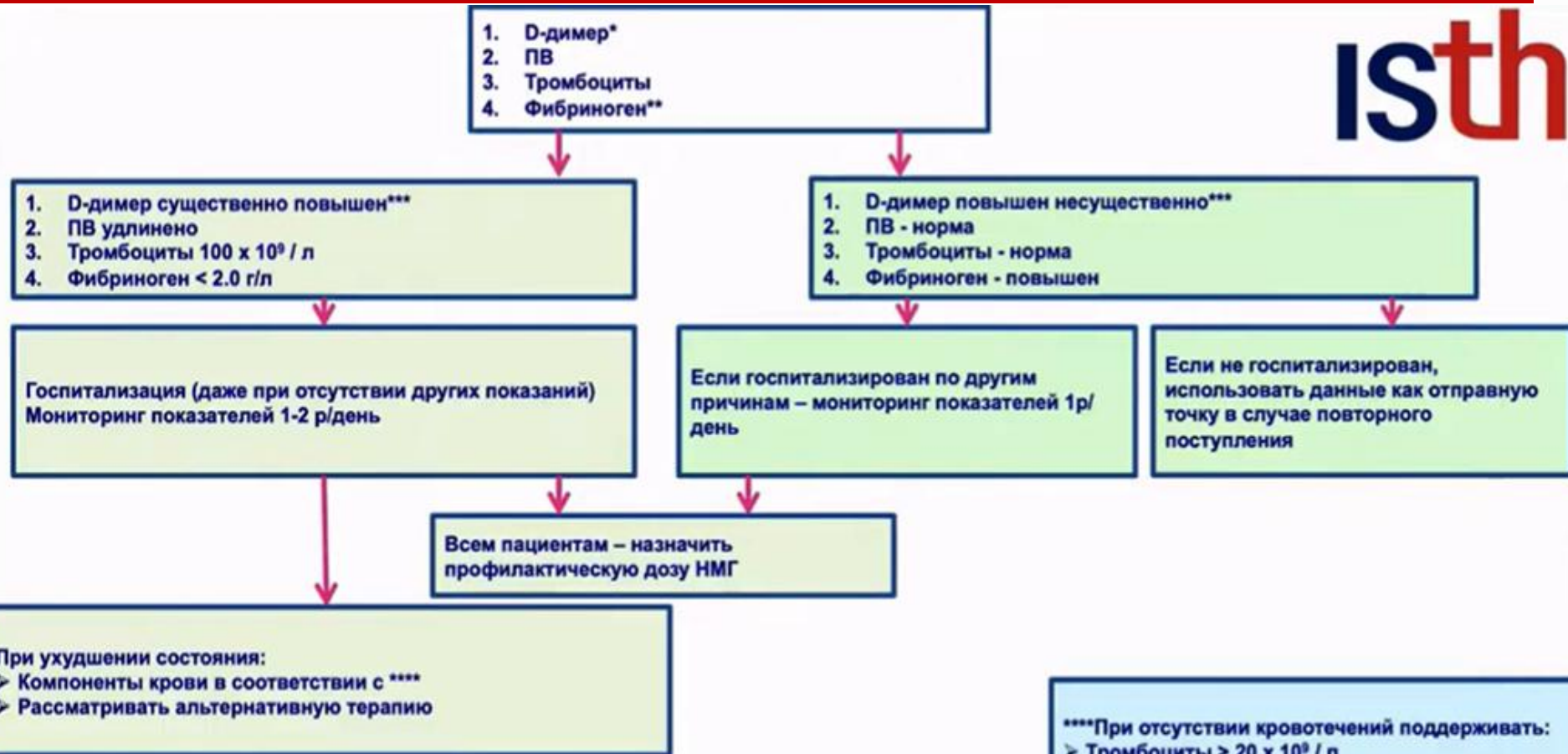
# Какие лабораторные параметры должны контролироваться при коагулопатии, ассоциированной с COVID-19?

- Количество тромбоцитов
- АЧТВ/ПВ
- D-димер
- Фибриноген

## **NB!**

- Наибольшее значение имеет **нарастание D-димера** как неблагоприятного прогностического маркера.
- Некоторые пациенты демонстрируют волчаночно-подобное удлинение АЧТВ, что может мешать мониторингу НФГ.
- Ожидать кровоточивости следует только при одновременном удлинении АЧТВ и ПВ.

# Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и коагулопатией, основанный на общедоступных лабораторных маркерах



При ухудшении состояния:  
 ➢ Компоненты крови в соответствии с \*\*\*\*  
 ➢ Рассматривать альтернативную терапию

\*\*\*\*При отсутствии кровотечений поддерживать:  
 ➢ Тромбоциты > 20 x 10<sup>9</sup> / л  
 ➢ Фибриноген > 2.0 г/л

При наличии кровотечений поддерживать:  
 ➢ Тромбоциты > 50 x 10<sup>9</sup> / л  
 ➢ Фибриноген > 2.0 г/л  
 ➢ Отношение ПВ <1.5 (не МНО)

При использовании алгоритма необходимо учитывать влияние сопутствующие факторы, которые могут оказать влияние на показатели (напр. Заболевания печени, антикоагулянты и др.)  
 \* Параметры указаны в порядке уменьшения значимости  
 \*\* Определение фибриногена может быть недоступно для части лабораторий, но мониторинг его уровня может быть полезен после госпитализации.  
 \*\*\* Несмотря на то, что cut-off не определен, увеличение D-димера в 3-4 и более раз может рассматриваться как значительное. Другие числовые значения в данной схеме являются значимыми.

# Список возможных к назначению анти тромботических препаратов для лечения COVID-19 у взрослых



Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
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 тромбозных 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
Фондапаринукс натрия*	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.		Лечение венозных тромбозных осложнений: 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.

## Примечания:

\* при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам);

\*\* единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет.

Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при подкожном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено для подбора дозы у больных с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения 0,2-0,6 анти-Ха ЕД/мл, для лечебных доз 0,6-1,0 анти-Ха ЕД/мл. При применении НМГ кровь для определения анти-Ха активности берется через 4-6 ч после введения препарата (оптимально после 3-4-х инъекций), при подкожном введении промежуточных доз НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 часов после каждого изменения дозы.

# Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

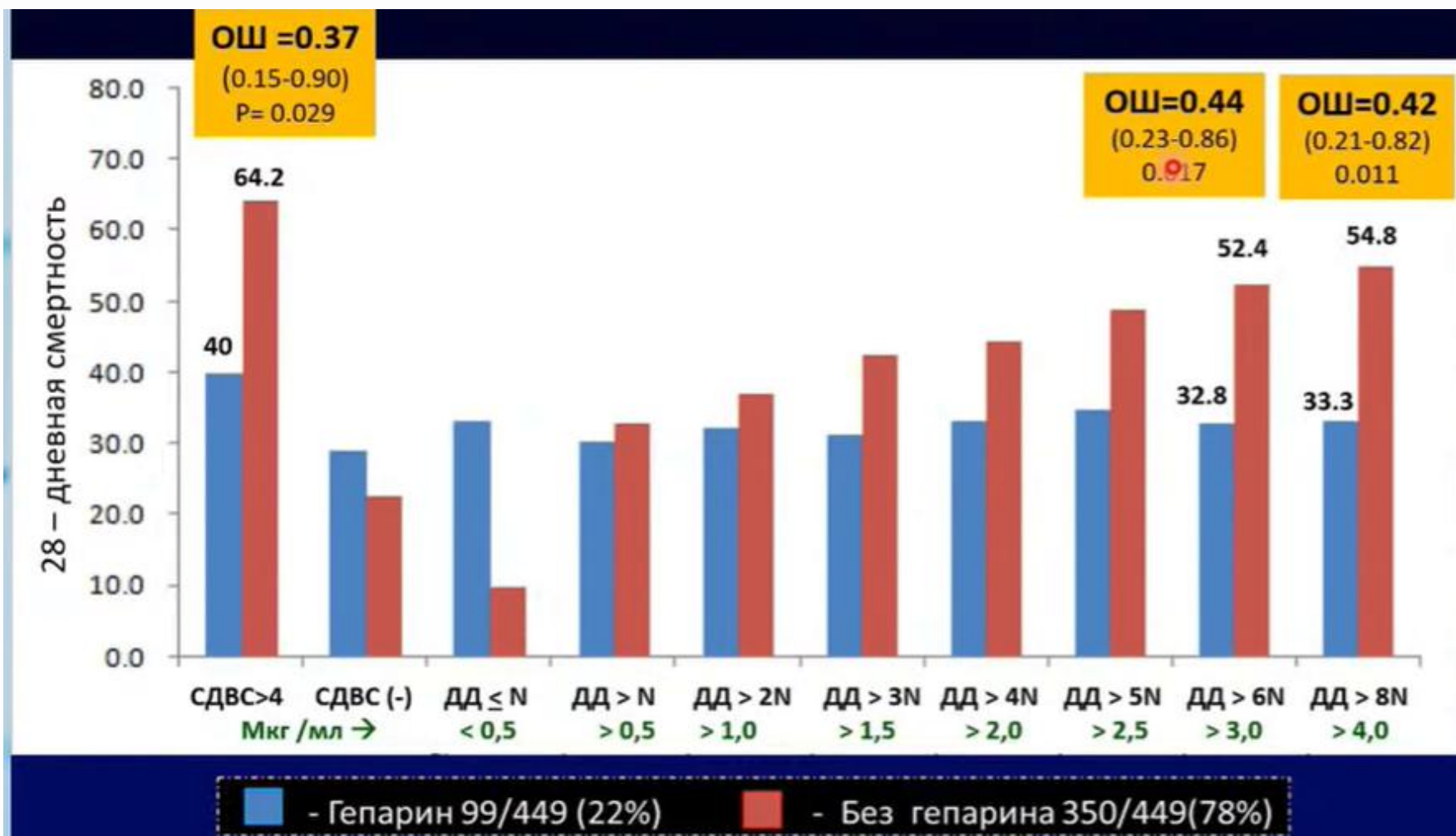
Можно оценить эффективность купирования тромбинемии

(↓ D-димер, РФМК...), но не антикоагулянтное действие НМГ

Доза НМГ	Нужда в лаб. мониторинге	Показания к лабораторному контролю <b>анти-Ха</b>	Дополнительно
<b>Профилактическая</b> – фиксированная	<i>Нет</i>	<u>Длительное введение НМГ:</u> - в детском возрасте - при ожирении - при почечной недостаточности (СКФ <50-60 мл/мин) - у беременных	<b>Количество тромбоцитов на 5-7 сутки, затем каждые 7 дней</b>
<b>Терапевтическая</b> – <b>зависит от массы тела</b>	<i>Обычно нет, возможно определение анти-Ха через 4 час после введения</i>		



# Эффективность гепаринотерапии у больных высокого риска (первое исследование, март 2020)



# Лабораторный контроль гепаринотерапии

Гепарин связывается с БОФ, PF4, макрофагами и др., и его действующая концентрация может снижаться

## Эффективность гепарина (НФГ в терапевтических дозах):

1. АЧТВ (↑ в 1,5-2,5 раза от нормы), ТВ
2. АСТ / ВАС (*point-of-care*), ВСК

## Дополнительные тесты, риск осложнений:

3. Динамика уровня D-димера / РФМК в плазме
4. Количество тромбоцитов - опасность НИТ ! (+ уровень анти-PF4)
5. АТ III (не менее 70% !)

## Прямые ингибиторы тромбина (Лепирудин, Аргатробан;

перор. – Дабигатран / Прадакса) – оценка не требуется,

*при ОПН / ХПН, ОПечН, тромбозе / кровотеч-и* - ТВ с разведением, экариновое

время, анти-ф.IIa-активность с калибровкой по Прадаксе

**Прямые ингибиторы Ха** (Фондапаринукс, перор. – Ривароксабан / Ксарелто) – оценка не требуется (либо динамика D-димера)

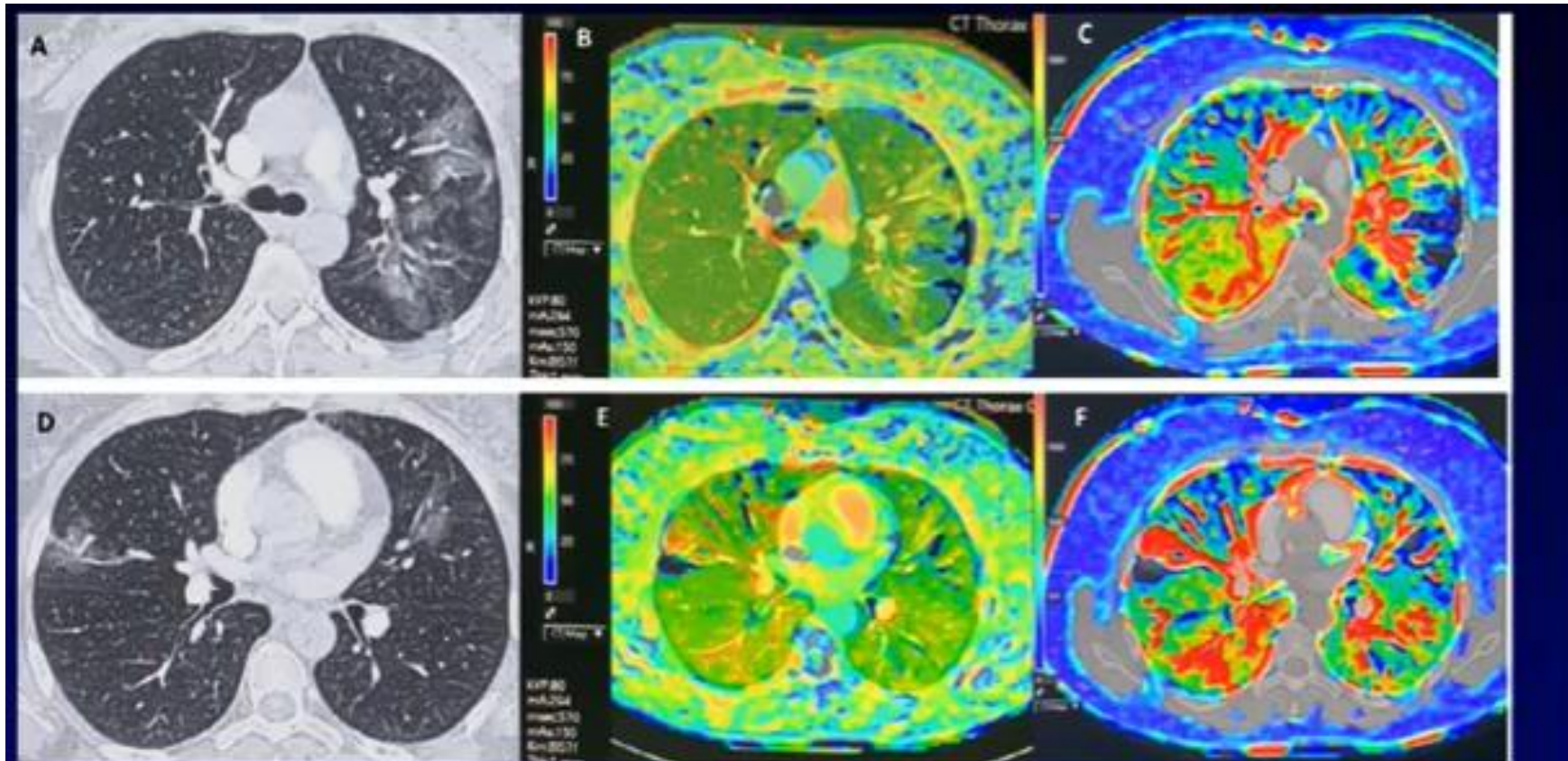
# Данные патологоанатомического исследования 26 последовательно умерших COVID-пациентов



У 58% умерших выявляли распространенные фибриновые тромбы в мелких сосудах легких, но их не учитывали как тромбоемболии. так они тактике тромбы часто развиваются у пациентов с диффузным повреждением альвеол.

У 73% с тромбоемболиями не применяли терапевтические дозы антикоагулянтов.

# Обычная КТ, компьютерная обработка программой «МультиВокс» - 25% матовых стекол, преимущественно слева, нарушения легочного кровотока



*Oudkerk M et al., Radiology. 2020 Apr 23:201629. doi: 10.1148/radiol.2020201629. [Epub ahead of print]*

**Нидерланды – апрель 2020; Частота всех ТЭ = 31% (ВТЭ = 27% или 81% от всех) проф. АКГ**

*Klok FA et al., Thrombosis Research 2020 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>*

# Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19

(Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ)

## 1. Антикоагулянты назначаются ВСЕМ госпитализированным пациентам (при отсутствии противопоказаний)

Вес пациента	D-димер < 5 мкг/мл	D-димер ≥ 5 мкг/мл
<80 кг	Эноксапарин – 40 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,4 мл * 1 раз в день	Эноксапарин – 80 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,6 мл * 1 раз в день
80-120 кг	Эноксапарин – 80 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,6 мл * 1 раз в день	Эноксапарин – 120 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,8 мл * 1 раз в день
>120 кг	Эноксапарин – 120 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,8 мл * 1 раз в день	Эноксапарин – 80 мг * 2 раза в день или Надропарин – 0,6 мл * 2 раза в день

**NB!** В особых случаях – вес пациента менее 45 кг или более 145 кг – расчет доз антикоагулянта производить индивидуально.

# Схема антикоагулянтной терапии при COVID-19

## (Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ)

2. **При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии,** использовать лечебные дозы НМГ:

Эноксапарин – 1 мг/кг \* 2 раза в день

**или**

Надропарин – 0,4 мл (при массе < 50 кг), 0,6 мл (при массе 50-70 кг) или 0,8 мл (при массе > 80 кг) \* 2 раза в день

3. **При выраженном снижении функции почек** ( $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) использовать индивидуальный режим дозирования или НФГ (под контролем АСТ/АЧТВ)

4. **Стартовая терапия лечебными дозами** используется в случаях, когда до госпитализации пациенты получали антикоагулянты в связи с фибрилляцией предсердий, после острого эпизода ВТЭО, после имплантации механических протезов клапанов сердца

- при приёме варфарина: отмена, ежедневный контроль МНО, при МНО < 2,0 начать лечебную дозу НМГ, контроль МНО прекратить
- при приёме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан): в срок ожидаемого приёма очередной дозы препарата ввести первую дозу НМГ

# Антитромботическая терапия при выписке из стационара для профилактики отсроченных ВТЭО у пациентов высокого риска – ТГВ, ТЭЛА, ЧКВ/ОКС, ФП (Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ)

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных: модифицированная шкала IMPROVE

Фактор риска	Балл
ВТЭО в анамнезе	3
Известная тромбофилия	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование в анамнезе	2
Госпитализация в отделении (блок) интенсивной терапии	1
Иммобилизация $\geq 1$ дня	1
Возраст $>60$ лет	1

1. **Всем пациентам, получавшим профилактическую терапию НМГ во время госпитализации в инфекционные отделения МНОЦ МГУ (диагнозы U 07.1 и U 07.2), при наличии**
  - риска по шкале IMPROVE 2-3 балла с повышением D-димера во время госпитализации более 2-х норм ( $> 1$  мкг/мл)  
**или**
  - риска по шкале IMPROVE  $\geq 4$  балла

необходимо рекомендовать профилактические дозы прямых антикоагулянтов на срок до 45 дней после выписки.

2. **Рекомендовано назначать:**  
Ривароксабан 10 мг \* 1 раз в день  
**ИЛИ**  
Апиксабан 2,5 мг \* 2 раза в день  
**ИЛИ**  
Эноксапарин подкожно 40 мг \* 1 раз в день

**NB!** Если пациент не соответствует вышеуказанным критериям (например, молодой возраст и значительное повышение D-димера), то решение о необходимости антитромботической терапии после выписки должно приниматься консилиумом МНОЦ.

# Возможности ингибиторов Ха фактора в лечении COVID-19





# Сравнение рекомендаций по профилактике тромбозов и ТЭ

COVID-19	Америк. Коллегия Пульмонологов (ACCF)	Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH)	МЗ РФ (9 версия) 26.10.220	МНОЦ МГУ, Москва, РФ Июнь 2020
Вне госпиталя	Профилактика не рекомендуется	Профилактика не рекомендуется	Профилактика НМГ или ПОАК <sup>55</sup>	Профилактика не рекомендуется*
Госпиталь	Профилактические дозы НМГ	Профилактические дозы НМГ	Профилактические дозы НМГ	Профилактические дозы НМГ, Д-дим >5 + нет ППК → лечебные дозы
ОРИТ/ИВЛ	Профилактические дозы НМГ	Профилактические дозы НМГ (и даже ½ профил.) при ↑↑ риске	Лечебные дозы НМГ	Лечебные дозы НМГ
После выписки	Продлённая профилактика не рекомендуется	ПОАК/НМГ 30 дн При ↑ риске ТЭ и ↓ риске кровотечений	ПОАК/НМГ 30 дн При ↑ риске ТЭ и ↓ риске кровотечений	ПОАК/НМГ 45 дн при ↑ риске ТЭ (IMPROVE ≥ 4 или ≥ 2 + Д – дим >5)

\* - вопрос о применении и антиагрегантов при заражении (АСК / дипиридамола)?

Moores LK, et al Chest. 2020;158:1143-1163. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559

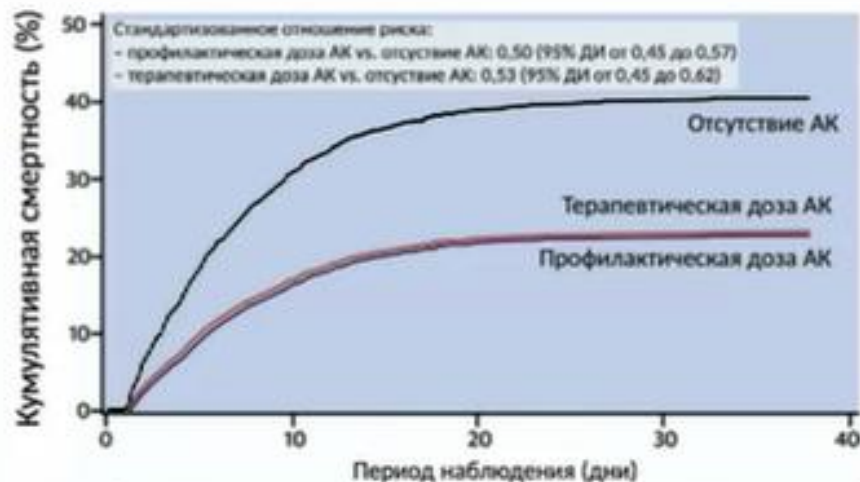
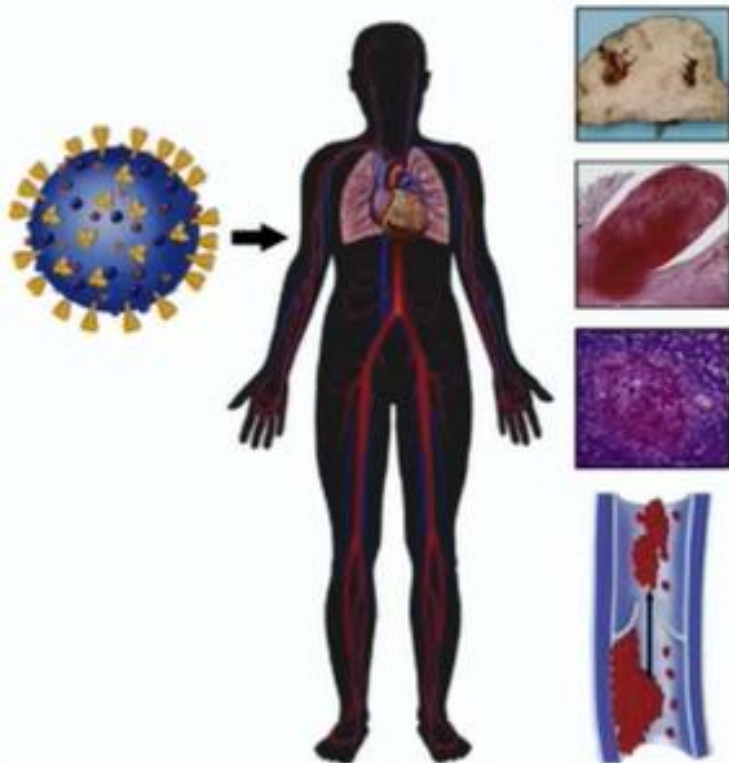
Spyropoulos AC, et al., J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859-1865. doi:10.1111/jth.14929

[https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.9%29.pdf?1603730062](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062)

<http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>

# Применение антикоагулянтов в период пребывания в стационаре по поводу COVID-19

## Тромбоз при COVID-19



Связь между применением антикоагулянтов и улучшением исходов



Клинические исследования

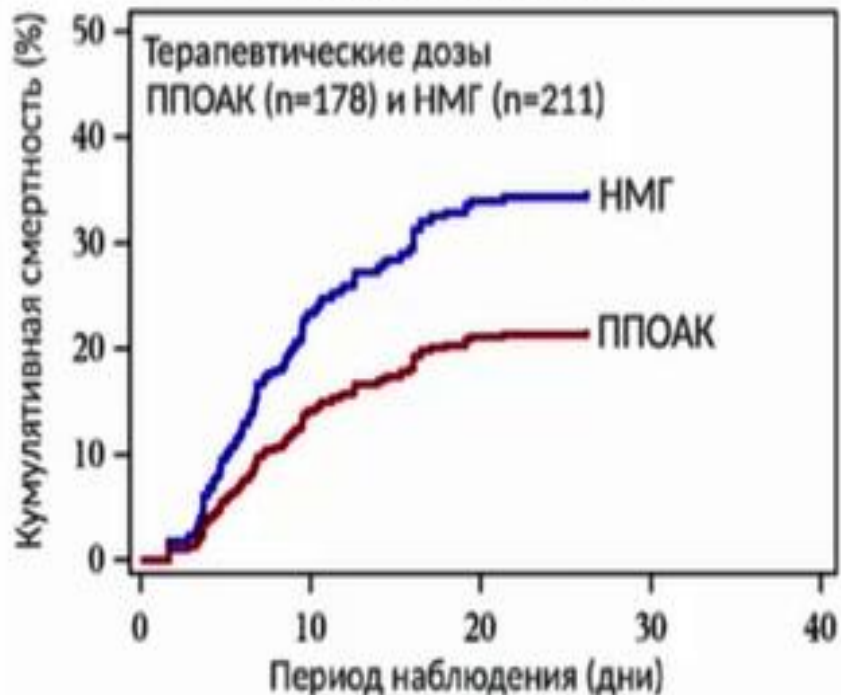


Терапевтическая или профилактическая доза НМГ или ППОАК?

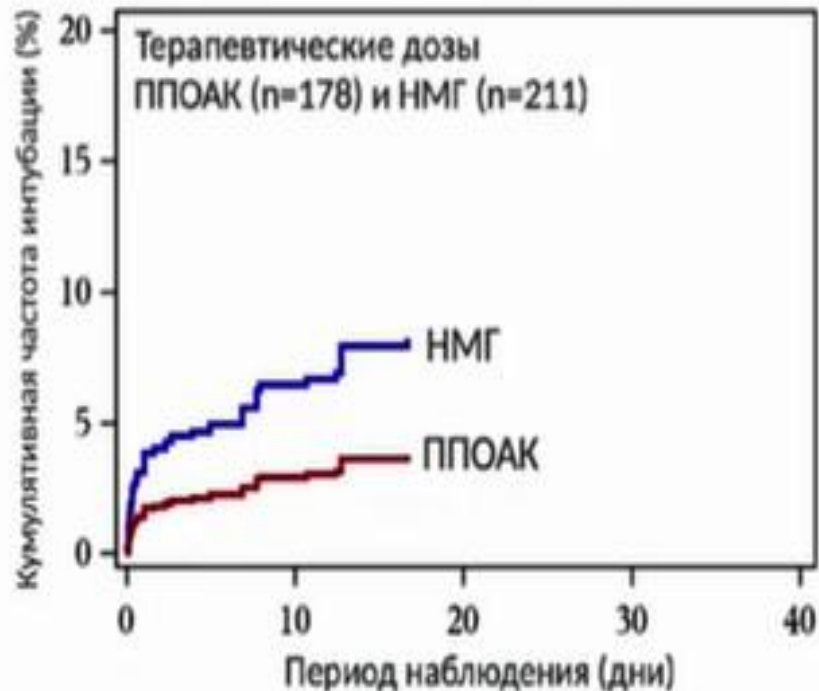
# Сравнение эффектов ППОАК и низкомолекулярного гепарина у больных с COVID-19



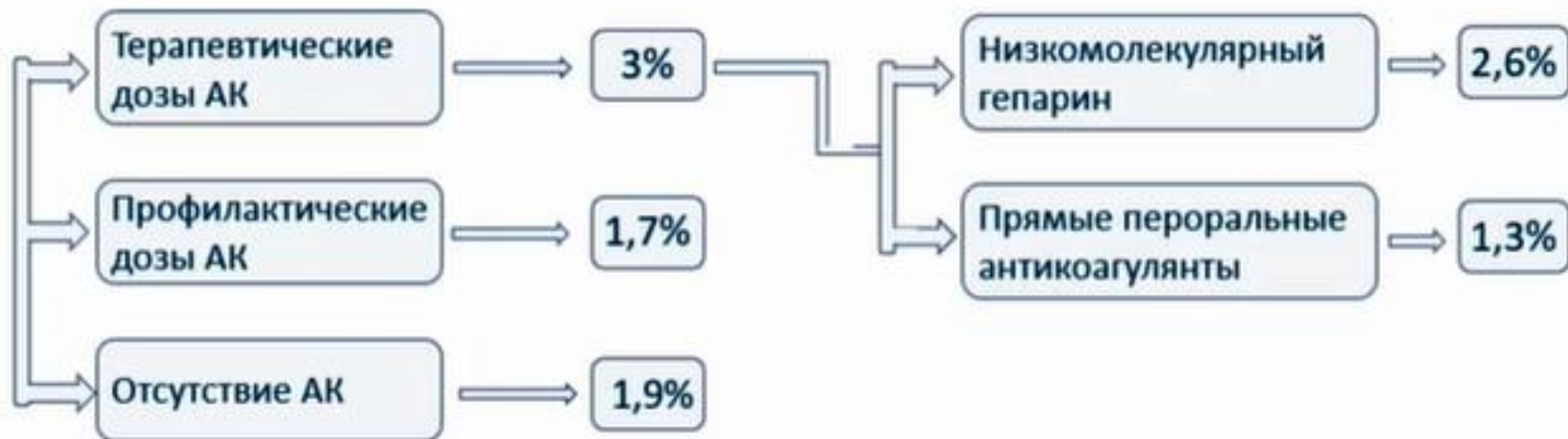
Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на смертность



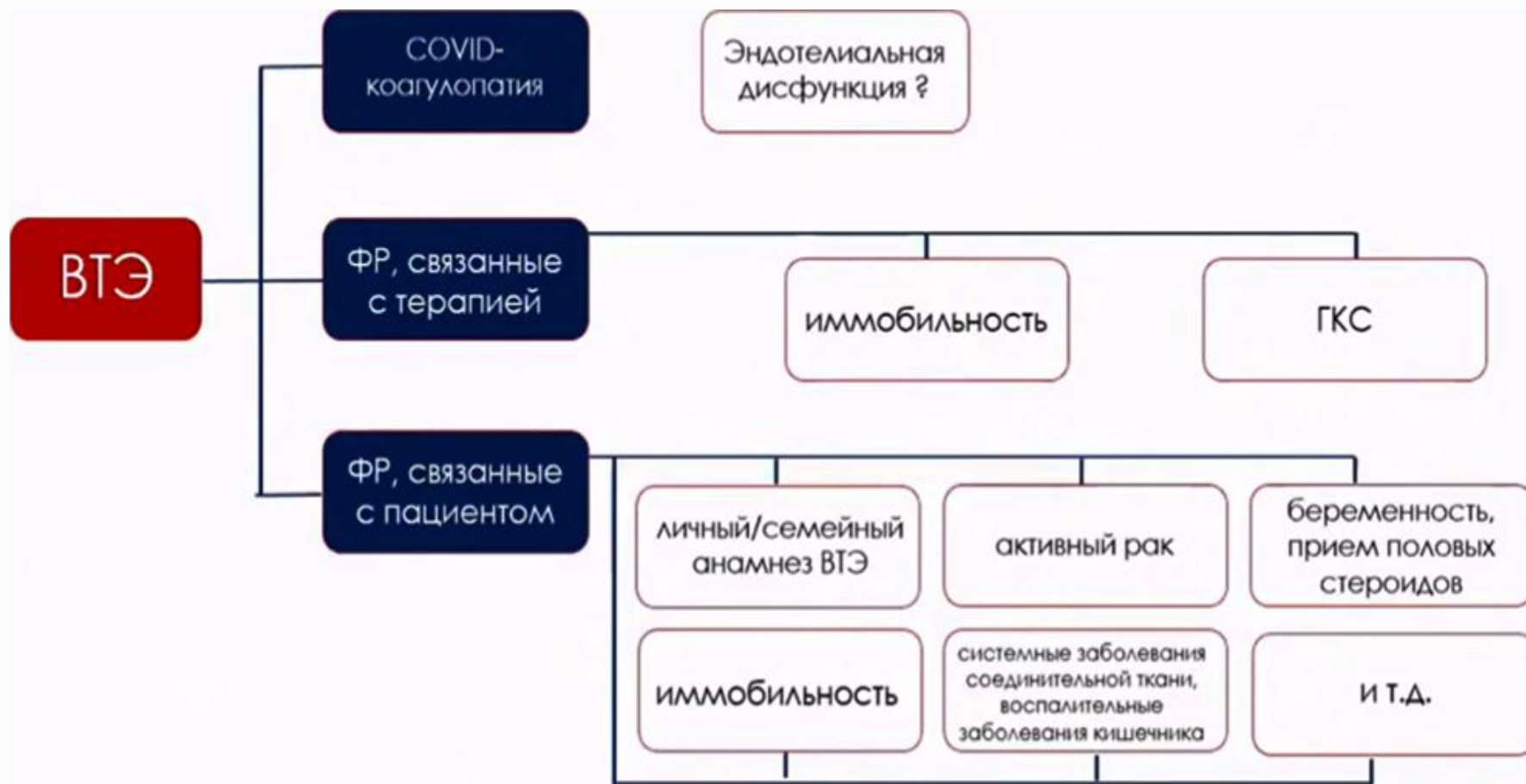
Сравнение ППОАК и НМГ по влиянию на частоту интубации



# Частота развитий тяжелых кровотечений у больных с COVID-19 на фоне АК терапии



# Венозные тромбозы и COVID-19



# COVID-19 и ВТЭО

## Для больных после выписки из стационара:

- указана только максимальная длительность профилактической анитикоагуляции – (до 45 дней).
- *Продленная антикоагуляция предлагается только:*
  - пожилым;
  - больным после БИТ;
  - с активным раком;
  - с ТГВ/ТЭЛА в анамнезе;
  - иммобильным больным;
  - с концентрацией D-димера в крови > 2 раз выше верхней границы нормы.

# COVID-19 и ВТЭО (венозные тромбоэмболические осложнения)

- Высокая частота встречаемости
- Высокая доля ТЭЛА
- Неблагоприятный прогноз заболевания
- Повышенный риск госпитализации в ОРИТ
- Высокая вероятность летального исхода

# Модель индивидуальной оценки риска развития ВТЭО по J. Caprini

1 балл	2 балла
Возраст 41—60 лет	Возраст 61—74 года
Отек нижних конечностей	Артроскопическая хирургия
Варикозные вены	Злокачественное новообразование
Индекс массы тела более 25 кг/м <sup>2</sup>	Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин)
Малое хирургическое вмешательство	Постельный режим более 72 ч
Сепсис (давностью до 1 мес)	Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес)
Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес)	Катетеризация центральных вен
Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия	Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)
Беременность и послеродовой период (до 1 мес)	
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития	<b>3 балла</b>
Острый инфаркт миокарда	Возраст старше 75 лет
Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес)	Личный анамнез ВТЭО
Постельный режим у нехирургического пациента	Семейный анамнез ВТЭО
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	Мутация типа Лейден
Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе	Мутация протромбина 20210А
Хроническая обструктивная болезнь легких	Гипергомоцистеинемия
Стратификация риска:	Гепарининдуцированная тромбоцитопения
низкий риск: 0—1 балл	Повышенный уровень антител к кардиолипину
умеренный риск: 2 балла	Волчаночный антикоагулянт
высокий риск: 3—4 балла	
очень высокий риск: 5 баллов и более	<b>5 баллов</b>
	Инсульт (давностью до 1 мес)
	Множественная травма (давностью до 1 мес)
	Эндопротезирование крупных суставов
	Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес)
	Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес)



# Новые антикоагулянты и продленное лечение

- Риск ВТЭО после прекращения стандартного курса антикоагулянтов составляет 10% в год;
- Продление антикоагулянтной терапии позволяет снизить риски ВТЭ на 80-90 %;
- **Однако:** риск клинически значимых кровотечений возрастает!
- **Исключение – апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан в дозе 10 мг в сутки.**

# Что делать, если (когда) решили отменить антикоагулянты ?

Отменяем антикоагулянты



Контроль уровня Д-димера через 2-4 недели



При повышении уровня Д-димера возобновляем АК терапию

# Как долго принимать антикоагулянты?

- До тех пор, пока риски от возможных рецидивов ВТЭО превышают риски от возможных кровотечений.



Бедный хочет - денег...

Богатый хочет - денег...

И только мудрый  
хочет здоровья...