



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО
кафедра пропедевтики внутренних болезней
кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ COVID-19: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

зав. кафедрой, д.мед.н. профессор, чл.-корр. НАМНУ Игнатенко Г. А.
асс. Калуга А. А.
зав. кафедрой, к.мед.н., доц. Тарадин Г. Г.
доц., к.мед.н. Ракитская И. В.

V Международный медицинский форум Донбасса «Наука...побеждать болезнь»
Донецк, 11-12 ноября 2021 г

Введение

- На сегодняшний день COVID-19 остается глобальной пандемией с растущими показателями смертности и заболеваемости. На конец октября 2021 – всего заболевших более 242 млн, скончавшихся уже более 4 млн 938 тыс. человек (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). Поражения сердечно-сосудистой системы у больных острым тяжелым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), встречаются у 20–30% госпитализированных пациентов.
- По результатам работы Adao R. et al. уровень смертности от COVID-19 среди пациентов с предшествующим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в 1,7 раза выше, чем у пациентов с хроническим респираторным заболеванием, хотя мишенью для вируса является именно дыхательная система.
- Результаты последних исследований указывают на тесную связь между тяжелыми клиническими проявлениями COVID-19 и повышенным риском тромбоэмболии, механизмы развития которой все еще изучаются. Среди пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), венозные тромбоэмболические (ВТЭ) осложнения, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен (ТГВ) встречаются довольно часто – до 46%, по некоторым данным до 69%, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии.
- **ТЭЛА при COVID-19 встречается значительно чаще, чем при других инфекционных заболеваниях и является непосредственной причиной смерти примерно у 30% больных с COVID-19.**

Adão R. et al. Cardiovasc Res. 2020 May 1;116(6):e59-e61.

Kyriakoulis KG. et al. Phlebology. 2021 Mar;36(2):91-99.

Obi AT. et al. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Jan;9(1):23-35.

Эпидемиология ВТЭ у больных COVID-19 (1)

- Показатели частоты ТЭЛА разнятся в проведенных исследованиях, при этом самые высокие значения отмечаются у пациентов, поступивших в ОРИТ.
- В работе Al-Ani F. et al. (n=1765) возникновение ВТЭ осложнений отмечено у 31,3% пациентов, госпитализированных в ОРИТ и у 8,6% пациентов находящихся в палатах общего профиля.
- В 2-х ретроспективных исследованиях Grillet F. et al. и Leonard-Lorant I. et al. ТЭЛА развилась у 3,4% и 8,9% больных COVID-19, а после выполнения КТ-ангиографии, признаки ТЭЛА были обнаружены у 23% и 30% пациентов.
- По результатам исследования Lodigiani C. et al. среди 388 пациентов с COVID-19, из которых 16% были госпитализированы в ОРИТ, частота развития ТЭЛА в указанной группе составила 28% против 7% у лиц, поступивших в палаты общего профиля.
- В проспективном обсервационном исследовании Helms J. et al. ТЭЛА наблюдалась у 16,7% больных, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии. При этом признаки ТГВ или других источников тромбоэмболии отсутствовали. **Этот факт свидетельствует о том, что, по крайней мере, в некоторых случаях, ведущей причиной ТЭЛА является легочный тромбоз в русле легочной артерии, а не венозные эмболии.**

Al-Ani F. et. al. Thromb Res. 2020;192:152–60.

Grillet F. et. al. Radiology. 2020 Sep;296(3):E186-E188.

Lodigiani C. et al. Thromb Res. 2020;191:9–14.

Helms J. et al. Intensive Care Med. 2020. Jun;46(6):1089-1098

Эпидемиология ВТЭ у больных COVID-19 (2)

- В ретроспективном когортном исследовании Klok F.A. et al. 184 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, сообщается, что ТЭЛА развилась у 13,6% больных, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии. При увеличении сроков наблюдения за больными с 1 до 2 недель частота развития ТЭЛА увеличилась до 35,3%. Авторы делают предположение, что выявленная особенность, возможно, связана увеличением числа проведенных диагностических процедур для выявления легочной эмболии. **Аналогичные результаты, свидетельствующие, что частота ВТЭ и, в частности, ТЭЛА может увеличиваться со сроком течения заболевания, получены и в других, проведенных ранее исследованиях.**
- В одноцентровом исследовании Middeldorp S. et al. с участием 198 пациентов (все получали антикоагулянты) частота ВТЭ на 7, 14 и 21 день наблюдения составила 16%, 33% и 42%.
- По данным Wichmann D. et al. при вскрытии 12 пациентов с тяжелым течением COVID-19 признаки ВТЭ наблюдались у 58%, при этом ТЭЛА являлась непосредственной причиной смерти 33% больных. При жизни ни у одного из пациентов не было симптомов ТГВ.
- Группа экспертов во главе с Zhang L. et al. в своем исследовании обнаружили, что ТГВ встречался у 46% пациентов с COVID-19.

Klok F.A. et al. Thromb Res. 2020;191:145–7.

Middeldorp S. et al. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1995-2002.

Wichmann D. et al. Ann Intern Med. 2020;173:268–77

Zhang L. et al. Circulation 2020;142: 114–128.

Факторы риска развития ТЭЛА у больных COVID-19 (1)

- Пока имеется ограниченное количество исследований, посвященных оценке факторов риска развития ТЭЛА в этой популяции больных. **Полагают, что ТЭЛА у таких больных может развиваться как на фоне известных, так и ранее неизвестных факторов риска.** Использование шкал для оценки вероятности развития ТЭЛА на основании этих факторов риска является неотъемлемой частью повседневной клинической практики.
- К основным факторам риска развития ТЭЛА у больных COVID-19 относятся:
 - **мужской пол**
 - **возраст старше 40 лет**
 - **боль в грудной клетке и выраженная одышка**
 - **высокий уровень лейкоцитов и С-реактивного белка, свидетельствующие о системном воспалительном ответе**
 - **высокий уровень D-димера.**

Fauvel C. et al. Eur Heart J. **2020**;41:3058–3068.
Roncon L. et al. Eur J Intern Med. **2020**; 82:29–37
Kollias A. et al. Br J Haematol **2020**; 190(4): 529–532.

Факторы риска развития ТЭЛА у больных COVID-19 (2)

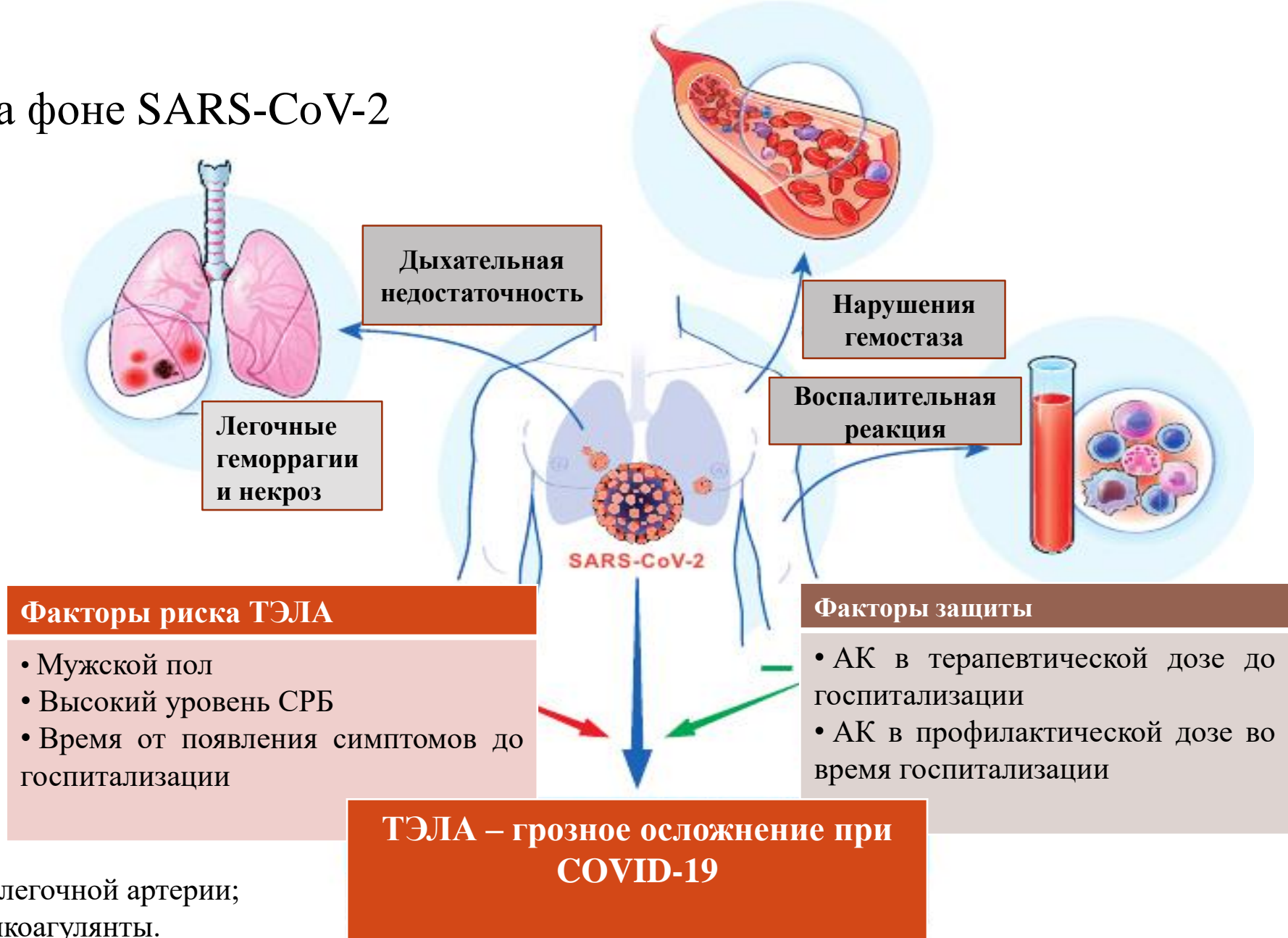
- **иммобилизация (длительный постельный режим)**
- **тяжелое течение заболевания, госпитализация в ОРИТ**
- **дегидратация**
- **дыхательная недостаточность**
- **сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по NYHA)**
- **хроническая обструктивная болезнь легких**
- **ожирение**
- **наследственный дефицит антикоагулянтов, ВТЭ в анамнезе**
- **сахарный диабет, системная красная волчанка и др.**

Zhai Z. et. al. Thromb Haemost. 2020 Jun;120(6):937-948.

Nopp S. et. al. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Sep 25;4(7):1178-1191.

Song JC. et. al. Mil Med Res. 2020 Apr 20;7(1):19.

Схема развития ТЭЛА на фоне SARS-CoV-2



Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;
СРБ – С-реактивный белок; АК – антикоагулянты.



Патофизиологические механизмы развития ТЭЛА на фоне COVID-19

- По прежнему рассматривается несколько патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ТЭЛА у больных COVID -19:
 - повышенный системный воспалительный ответ
 - нарушения системы гемостаза
 - развитие легочной внутрисосудистой коагулопатии
 - эндотелиальная дисфункция
- В исследовании Han H. et al., проведенном в университете Ухань (Китай, 2020г), было подтверждено развитие гиперкоагуляционного состояния, характеризующегося более высоким уровнем D-димера, фибриногена и продуктов его деградации.
- Oudkerk M. et al., полагают, что высокие уровни D-димера связаны с плохим прогнозом и отражают истинное протромботическое состояние, возможно, индуцированное клеточной активацией, вызванной вирусом и вторичны по отношению к системному воспалению.
- В исследовании Zhang L. et al. (n=343) продемонстрировано, что уровни D-димера более 2,0 мг/л являются предиктором смертности с чувствительностью 92% и специфичностью 83%.

Han H. et al. Clin Chem Lab Med. **2020** Jun 25;58(7):1116-1120.

Oudkerk M. et. al. Brit J Radiol, **2020**; 93: 20200718.

Zhang L. et. al. J Thromb Haemost. **2020** Jun;18(6):1324-1329.

Kyriakoulis KG. et al. Phlebology. **2021** Mar;36(2):91-99.

Фенотипы и возможные патофизиологические механизмы тромботических поражений легких на фоне COVID-19

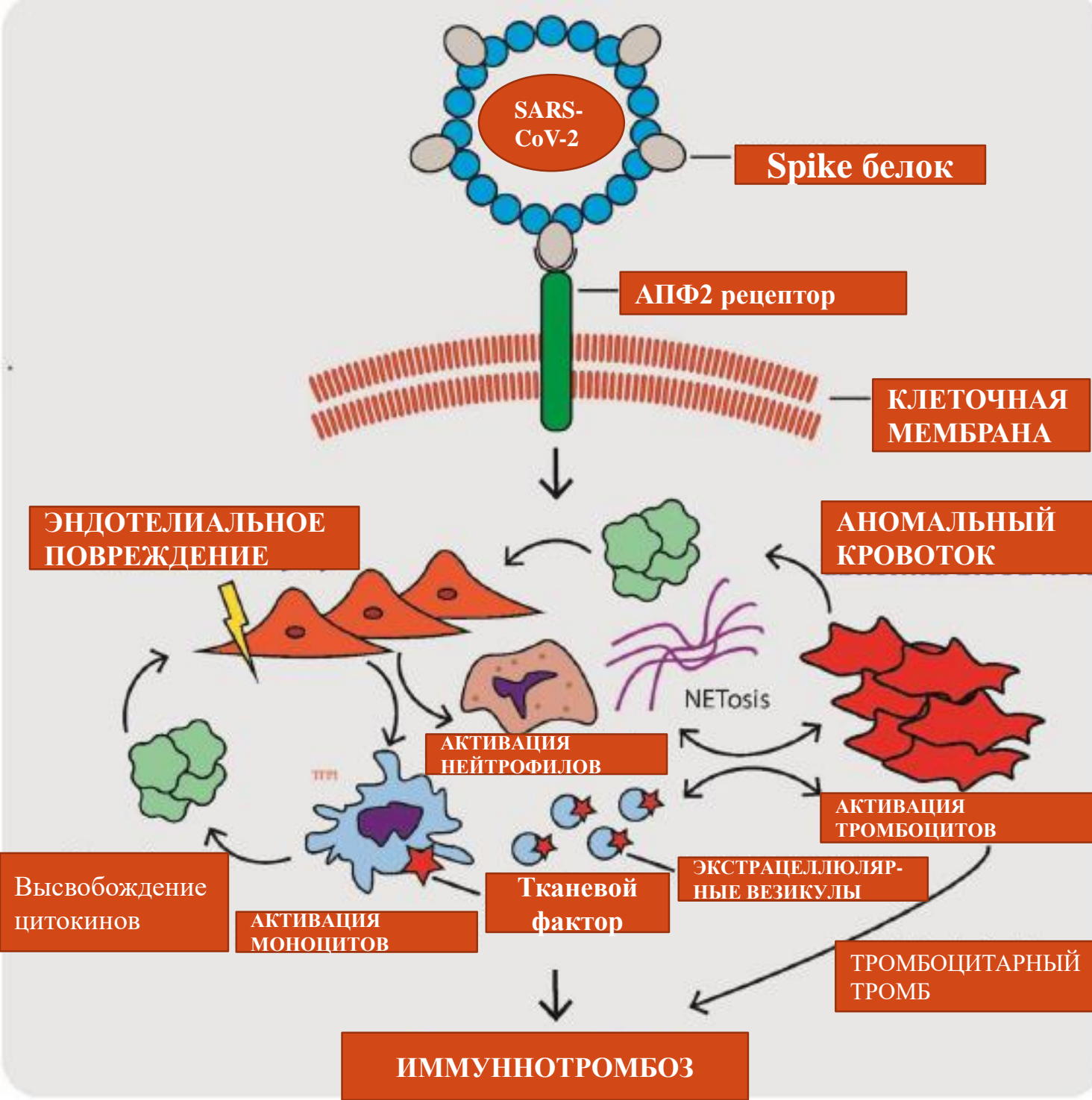
- Механизмы, лежащие в основе коагулопатии, индуцированной COVID-19 имеют свои особенности, могут отличаться от тех, которые наблюдаются у пациентов с сепсисом и ДВС-синдромом.
- Можно выделить по крайней мере два основных фенотипа пациентов с тромботическим поражением легких COVID-19:
 1. Пациенты с «обычной» ВТЭ
 2. Пациенты с легочным микротромбозом (ЛМТ) / легочной внутрисосудистой коагулопатией
- ЛМТ может быть результатом локальной гиперкоагуляции. **Образование тромбов в микроциркуляторном русле может быть частью физиологических усилий, направленных на ограничение вирусной нагрузки в легких.** Одним из основных инициаторов тромбоза *in vivo* является тканевой фактор.
- Высокая концентрация D-димера и тромботическая микроангиопатия выявляемые при вскрытии у части больных позволяют предположить, что ТЭЛА является причиной развития острой дыхательной недостаточности. **Респираторный дистресс-синдром, сопровождающий тяжелое течение COVID-19 получил название MicroCLOTS (MIcrovascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome).**
- Вирусная инвазия вызывает интенсивное воспаление легких, которое, в свою очередь, запускает локальную активацию гемостаза, приводящую к взаимодействию между тромбоцитами и эндотелием. Вирус так же вызывает иммунные реакции, усугубляющие эндотелиальное повреждение и микроваскулярный тромбоз (т.н. **иммунотромбоз**).

Kyriakoulis KG. et al. Phlebology. 2021 Mar;36(2):91-99.
Gąsecka A. et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Apr;35(2):215-229.
Levi M. et al. Intern Emerg Med. 2021 Mar;16(2):309-312.

Патофизиологические механизмы COVID-19 ассоциированной коагулопатии

В основе данного механизма лежит триада Вирхова:

- 1) диффузное повреждение эндотелия;
- 2) гиперкоагуляция;
- 3) нарушение тока крови.



Механизмы развития гиперкоагуляции

- I. Прямые и косвенные патологические последствия COVID-19, такие как тяжелая гипоксия, ранее существовавшие сопутствующие заболевания и связанная с ними органная дисфункция, могут predispose к нарушениям гемостаза. Гипоксия может predispose к тромбозу за счёт увеличения вязкости крови.
- II. Эндотелиальная дисфункция, повышение уровня фактора фон Виллебранда, активация толл-подобных рецепторов и активация тканевого фактора могут индуцировать провоспалительные и прокоагулянтные эффекты через активацию комплемента и высвобождение цитокинов, что приводит к нарушению регуляции коагуляционного каскада с последующим образованием легочных внутрисосудистых или системных тромбов.
- III. «Цитокиновый шторм» вызывает вторичное развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с активацией свёртывания крови, повышая риск внутрисосудистого микротромбоза и вторичной коагулопатии, способствующих возникновению тромбозов. **Микрососудистый тромбоз играет важнейшую роль в патогенезе тромбообразования у лиц с COVID-19.**

Примечательно, что коагулопатия у пациентов с COVID-19 в первую очередь характеризуется значительным повышением уровней D-димера и продуктов деградации фибрина / фибриногена. COVID-19 ассоциированную коагулопатию следует рассматривать как проявление синдрома внутрисосудистой коагуляции, для которого требуется определение новых диагностических критериев.

Loo J. et al. Thorax. 2021 Apr;76(4):412-420.

Obi AT. et al. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Jan;9(1):23-35.

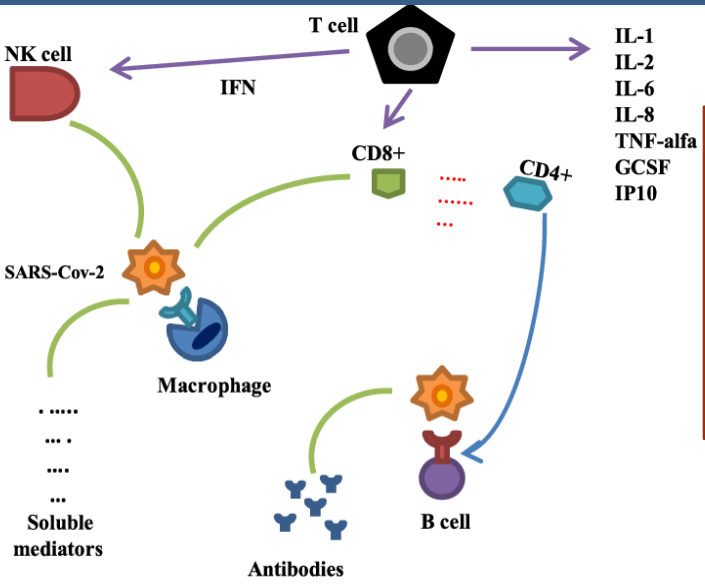
Levi M. et al. Intern Emerg Med. 2021 Mar;16(2):309-312.

Роль повреждения эндотелия

- Эндотелиальная дисфункция относится к системному состоянию, при котором эндотелий утрачивает некоторые свои физиологические свойства, такие как стимулирование вазодилатации, фибринолиза и антиагрегации.
- Вирус индуцирует прямое повреждение эндотелия путем проникновения в эндотелиальные клетки, которые обладают ключевыми рецепторами для SARS-CoV-2 (ангиотензин-превращающий фермент-II), воздействия цитокинов на эндотелий и высвобождения фактора фон Виллебранда эндотелиальными клетками.
- Облитерация и тромбоз сосудов малого и среднего калибра являются распространенными находками при ЛМТ, вторичными по отношению к COVID-19.

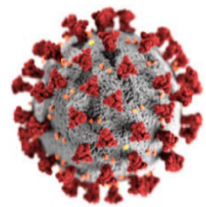
Levi M. et al. Intern Emerg Med. 2021 Mar;16(2):309-312.

Obi AT. et al. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Jan;9(1):23-35.



Факторы риска ТЭЛА

- острое начало
- иммобилизация
- ХОБЛ
- ХБП
- СН и пр.



Нарушение коагуляции

**Воспалительный ответ
Эндотелиальная
дисфункция
«Цитокиновый
шторм»**

- фактор некроза опухоли
- лимфопения
- воспалительные цитокины

Гипоксия

- повышение вязкости крови
- индуцируемый гипоксией транскрипционный фактор-зависимый сигнальный путь

Легочный микротромбоз
Внутриосудистая коагулопатия
Повышение уровня D-димера

**PULMONARY
THROMBOEMBOLISM**

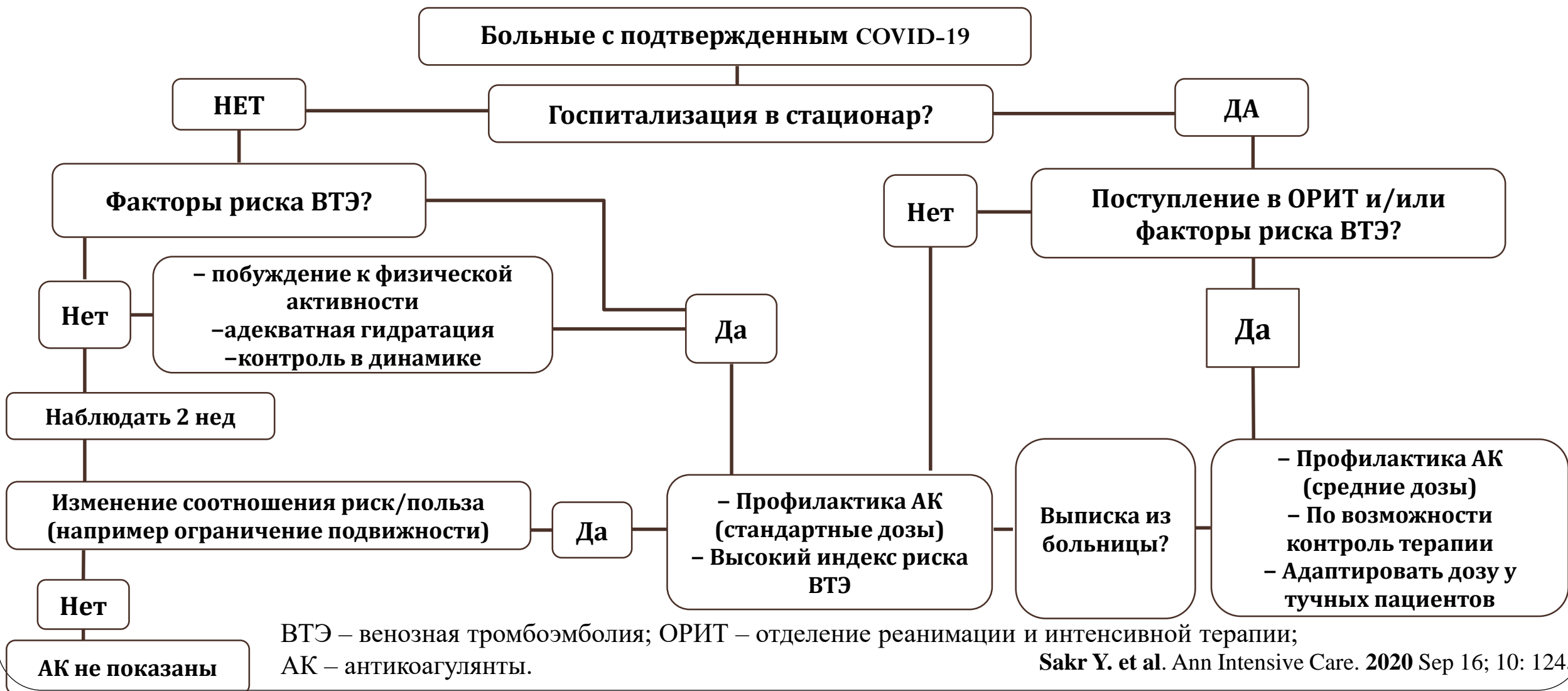
Схематическое представление возможных патофизиологических механизмов, лежащих в основе ТЭЛА у пациентов с COVID-19

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СН – сердечная недостаточность

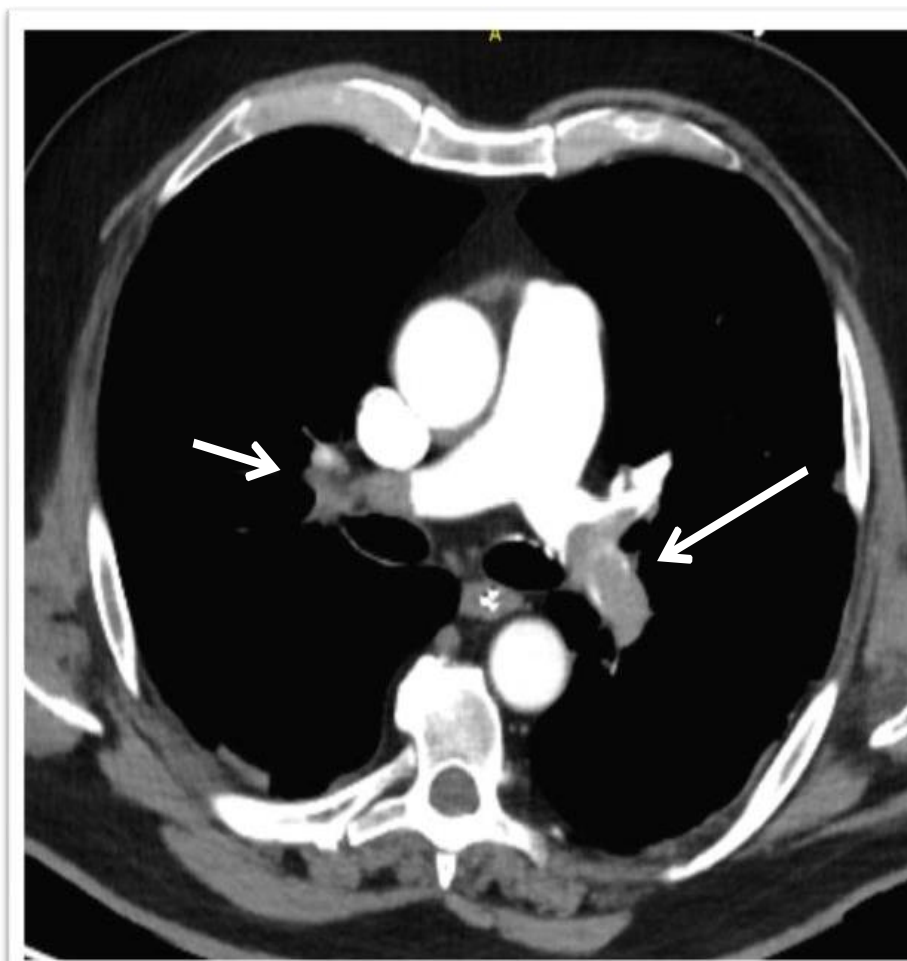
Диагностика ТЭЛА у больных COVID-19

- Для своевременной постановки диагноза ВТЭ требуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента. Повышение лабораторных показателей, указывающих на гиперкоагуляционное состояние у пациентов с COVID-19, связано с увеличением частоты ВТЭ и смертности.
- При возникновении симптомов ВТЭ рекомендуется оценка D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, количества тромбоцитов и уровня фибриногена для выявления лиц с высоким риском осложнений и смерти.
- При подозрении на ТЭЛА, диагноз должен быть в первую очередь основан на тщательном клиническом осмотре у постели больного, с последующим подтверждением визуализирующими методиками (доплер-ЭхоКГ, Эхо-КГ у постели больного, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, многодетекторная спиральная КТ-пульмонангиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия) с обязательными соблюдением противоэпидемических мероприятий.
- Нормальный уровень D-димера, определяемого с помощью высокочувствительных методов, исключает ВТЭ в этой популяции. При его повышении требуется использование визуализирующих методик. В отчете Bilaloglu S. (n=2377) более высокие уровни D-димера при госпитализации ассоциировались с 2-х кратным повышением риска ВТЭ и смерти.

Рекомендованная схема тромбопрофилактики у больных COVID-19



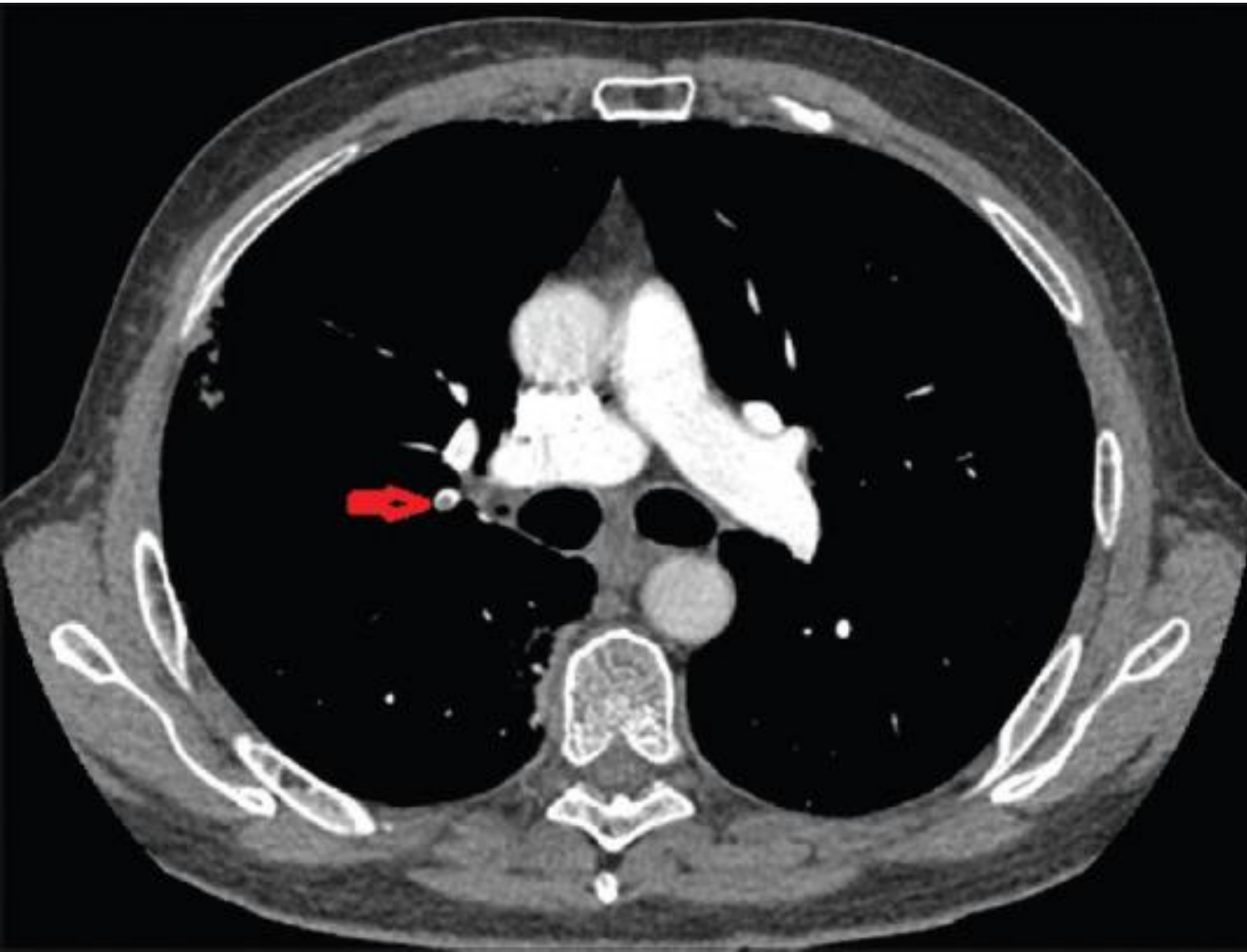
66-летний мужчина госпитализирован в ОРИТ с прогрессирующей одышкой и отеком правого бедра. За 2 недели до поступления появились жалобы на повышение температуры тела и кашель. ПЦР тест на COVID-19 оказался положительным. SaO₂ при поступлении 92%. При ЭхоКГ было выявлено расширение правого желудочка и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. На КТ-ангиографии обнаружены двусторонние изменения по типу «матового стекла» и центральная ТЭЛА с субтотальной окклюзией артерий левой нижней доли и правой верхней доли и множественными сегментарными окклюзиями верхней и нижней доли правого легкого. Несмотря на проведение тромболизиса, пациент скончался.



- Слева стрелками указаны двусторонние изменения по типу «матового стекла»
- Справа стрелками демонстрируются центральные тромбы, окклюзирующие главные легочные артерии с двух сторон

Sakr Y. et al. A European case series. J Crit Care. 2021 Feb;61:39-44.

65-летний мужчина госпитализирован в ОРИТ с одышкой. За 2 нед. до поступления появились кашель и лихорадка, получен положительный результат на COVID-19. Амбулаторно в течение 5 дней принимал азитромицин и гидроксихлорохин. При рентгенографии ОГК обнаружены двустороннее затемнение легочной ткани. Выполнена КТ-пульмонангиография - обнаружена правосторонняя верхнедолевая эмболия легочной артерии с периферическим затемнением легочного рисунка по типу «матового стекла». Назначен эноксапарин в дозе 1 мг/кг два раза в день. В дальнейшем выписан домой с рекомендациями принимать ривароксабан 15 мг 2 р/сут. на протяжении 21 дня, с переходом на 20 мг 1 р/сут. 3-6 мес.



- На рисунке стрелкой указаны дефекты наполнения легочной артерии, свидетельствующие об эмболии.

50-летний мужчина госпитализирован в ОРИТ с острой дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 ассоциированной пневмонии. До этого жаловался на одышку, боли в мышцах, anosмию. За 8 дней до госпитализации выполнено ПЦР тестирование на COVID-19 с положительным результатом. Пациент переведен на ИВЛ из-за прогрессирующей одышки и гипоксии. Весь период с момента госпитализации пациент получал эноксапарин. После экстубации на 9-й день госпитализации у больного возникло острое гипоксическое состояние, потребовавшее введения кислорода через носовую канюлю с высоким потоком. При КТ-ангиографии обнаружена тромбоэмболия правой главной легочной артерии.



- На рисунке стрелкой указан дефект наполнения правой главной легочной артерии, свидетельствующий об эмболии.

Лечение ВТЭ у пациентов с COVID-19 (1)

- Пациентам с подозрением на ТЭЛА или невозможностью проведения соответствующих обследований рекомендуется в качестве первой линии при отсутствии противопоказаний назначать парентеральное лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Сообщается о противовоспалительных эффектах гепарина, которые могут способствовать предотвращению ВТЭ у пациентов с COVID-19.
- Выбор необходимого препарата и правильная дозировка требуют учета сопутствующих заболеваний, таких как почечная или печеночная дисфункция, тромбоцитопения и состояние желудочно-кишечного тракта. Zhai Z. et al. рекомендуют парентеральные НМГ (например, эноксапарин 100 МЕ/кг, два раза в день, или эноксапарин 150 МЕ/кг, один раз в день, или надропарин, 86 МЕ/кг, два раза в день,) в качестве терапии первой линии.
- В исследование Tang N. et al. показано, что лечение профилактическими дозами НМГ связано с более низкой 28-дневной смертностью среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 чем у лиц, не получающих НМГ.
- Результаты еще одного исследования Paranjpe I. et al. (n=2773) подтвердили, что вовремя назначенная антикоагулянтная терапия увеличивает выживаемость, особенно среди лиц, госпитализированных в ОРИТ.

Zhai Z. et. al. Thromb Haemost. **2020** Jun;120(6):937-948.

Tang N. et. al. J Thromb Haemost : JTH. **2020**;18(5):1094–9

Paranjpe I. et. al. J Am Coll Cardiol. **2020** Jul 7;76(1):122-124.

Лечение ВТЭ у пациентов с COVID-19 (2)

- У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуется применять нефракционированный гепарин (НФГ) в дозе 5000 ЕД 2 р/сут.
- У пациентов, нуждающихся в терапевтических дозах НМГ или получающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), следует контролировать функцию почек и уровень анти-фактора Ха или ПОАК в плазме крови.
- У пациентов с известной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией следует применять фондапаринукс, или аргатробан в (прямой ингибитор тромбина) в начальной дозе 0,2–0,5 мкг/(кг х мин) в/в (для лиц с нарушением функции печени доза 0,5–1,2 мкг/(кг х мин)) / бивалирудин (селективный прямой ингибитор тромбина) в начальной дозе 0,05 мг/кг/ч.
- Возможность назначения ПОАК следует рассматривать после острой фазы у стабильных больных.
- При резком ухудшении состояния и появлении признаков гемодинамической нестабильности следует провести системный тромболизис.
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с хирургической эмболэктомией или катетерным лечением может быть рекомендована пациентам с рефрактерным шоком или остановкой сердца.

Лечение ВТЭ у пациентов с COVID-19 (3)

- Имеются данные об успешных случаях применения системного тромболизиса с помощью альтеплазы полной дозой (100 мг в течение 2 часов) у пациентов с COVID-19.
- Перед этим, у всех пациентов внезапно развилась гемодинамическая нестабильность и при выполнении прикроватной ЭхоКГ были обнаружены прямые (мигрирующий тромб) или косвенные (перегрузка правого предсердия) признаки ТЭЛА.
- Примечательно, что у всех пациентов ТЭЛА развилась на фоне лечения антикоагулянтами (гепарин, эноксапарин).
- В дальнейшем диагноз подтвердился после выполнения КТ-пульмонангиографии, по результатам которой была выявлена сегментарная и субсегментарная эмболизация в двух случаях и в одном случае – седловидный тромб.
- Авторы исследования считают, что острый респираторный дистресс-синдром и ВТЭ у пациентов с COVID-19 тесно взаимосвязаны.

Обзор некоторых рекомендаций по лечению ВТЭ у больных COVID-19

Zhai Z. et al. 2020 (Китай)	Marietta M. et al. 2020 (Италия)	Bikdeli B. et al. 2020 (Международные рекомендации)	Moore LK. et al. 2020 (США)
<p>-НМГ парентерально в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний</p> <p>-больным с гемодинамической нестабильностью проводить тромболизис</p> <p>-при остановке сердца/рефрактерном шоке рассмотреть возможность проведения хирургической эмболэктомии или ЭКМО</p>	<p>-при подтвержденном диагнозе ВТЭ рекомендуются терапевтические дозы НФГ или НМГ, или в качестве переходной терапии у лиц, получающих АВК</p> <p>-у лиц принимающих терапевтические дозы НМГ или ПОАК требуется контроль функции почек, оценивать активность анти-Ха фактора и концентрацию ПОАК в плазме крови</p> <p>-АВК и ПОАК влияют на эффективность противовирусной терапии, необходим индивидуальный подход</p>	<p>-у лиц с ВТЭ предпочтительней использовать парентеральную антикоагуляцию терапевтическими дозами НФГ с контролем АЧТВ</p> <p>-при невозможности контроля АЧТВ использовать НМГ.</p> <p>-после выписки из стационара для дальнейшей профилактики рекомендуются ПОАК или НМГ</p> <p>-рассмотреть необходимость установки кава-фильтров</p> <p>-при гемодинамической нестабильности– экстренный системный фибринолизис или катетер-направленная тромбэктомия</p>	<p>-госпитализированным пациентам с остро возникшей ТЭЛА/ТГВ НМГ или НФГ в/в</p> <p>-возможно назначение апиксабана или ривароксабана; дабигатран и эдоксабан после проведения парентеральной антикоагуляции; АВК применять на фоне гепаринотерапии</p> <p>-амбулаторным пациентам с проксимальным ТГВ/ТЭЛА можно ПОАК</p> <p>-больным COVID-19 с проксимальным ТГВ/ТЭЛА антикоагуляция показана минимум 3 мес.</p>

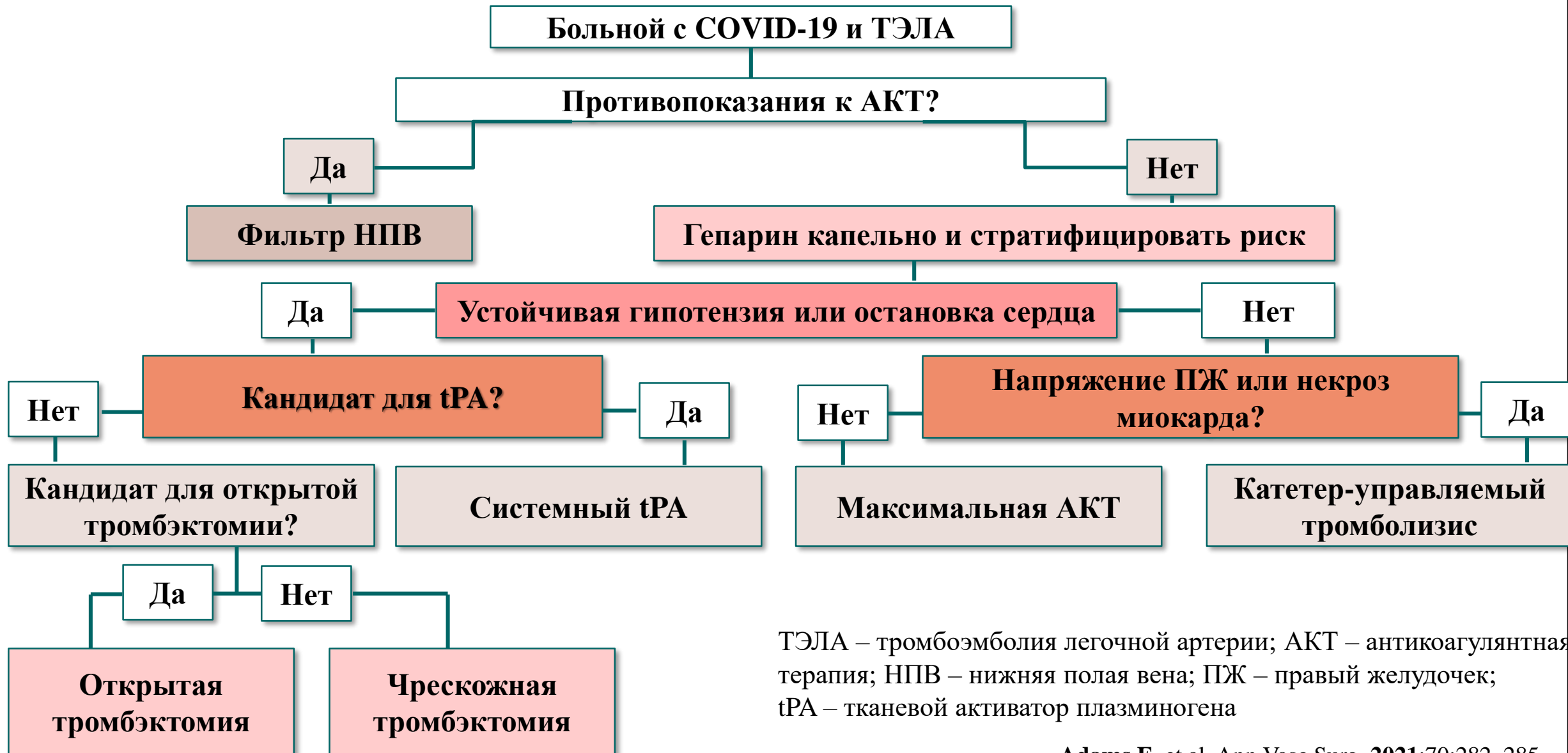
Zhai Z. et al. Thromb Haemost. **2020** Jun;120(6):937-948.

Marietta M, et al. Blood Transfus. **2020** May;18(3):167-169.

Bikdeli B, et al. J Am Coll Cardiol. **2020** Jun 16;75(239):250-2973.

Moore LK, et al. Chest. **2020** Sep;158(3):1143-1163.

Алгоритм ведения больных COVID-19 с ТЭЛА



ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АКТ – антикоагулянтная терапия; НПВ – нижняя полая вена; ПЖ – правый желудочек; tPA – тканевой активатор плазминогена

Adams E. et al. Ann Vasc Surg. 2021;70:282–285.

Профилактика ТЭЛА у пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19

- Пациентам с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, особенно с лихорадкой и/или желудочно-кишечными симптомами (диарея и анорексия), должна быть немедленно проведена адекватная регидратация, рекомендуется избегать сидячего образа жизни.
- Пациентам с легкой или средней степенью тяжести COVID-19, имеющим высокий или умеренный риск развития ТЭЛА показано назначение НМГ в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний, в том числе тем, кому планируется проведение хирургического лечения.
- НМГ рекомендуется вводить в начальной дозе 1 мг/кг каждые 12 часов внутривенно или подкожно, дозировку следует контролировать в соответствии с анти-Ха-активностью в плазме на уровне 0,3 – 0,7 МЕ / мл.
- Продолжительность профилактики должна составлять не менее 7-10 дней или до устранения факторов риска ВТЭ.
- Если беременные женщины с COVID-19 с повышенным риском ТЭЛА имеют противопоказания к фармакологической тромбопрофилактике, рекомендуется механическая профилактика ВТЭ.

Профилактика ТЭЛА **у тяжелых больных** COVID-19

- Американское общество гематологов (ASH) и Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) рекомендуют назначать профилактическую дозу НМГ (4000 ЕД 2 р/сут) всем пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 при госпитализации в стационар. Активность антитромбина-III у пациентов с тяжелой формой COVID-19 должна поддерживаться на уровне > 80%, в противном случае это может повлиять на действие антикоагулянта.
- Согласно рекомендациям Китайского общества тромбоза и гемостаза пациентам с тяжелым течением COVID-19 и выраженными нарушениями коагуляции в качестве препарата первой линии из-за ряда преимуществ рекомендуется НФГ в/в 1 Ед / (кг x ч) с дальнейшим титрованием дозы с помощью сравнительной тромбоэластографии с гепарином.
- У пациентов с тяжелым течением COVID-19 и высоким риском кровотечения или с активным кровотечением, которым противопоказана временная фармакологическая тромбопрофилактика, рекомендуется использовать прерывистую пневматическую компрессию (ППК) нижних конечностей.
- Фармакологическая профилактика НМГ рекомендуется в качестве первой линии у пациентов с низким или умеренным риском кровотечений и без противопоказаний к антитромботическим препаратам. **У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуется применять НФГ.**

Bikdeli B. et. al. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16; 75(23): 2950-2973.

Song JC. et al. Mil Med Res. 2020 Apr 20;7(1):19.

Spyropoulos AC. et. al. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859–65.

Расчет дозы НФГ в зависимости от некоторых показателей коагулограммы

Нагрузочная доза (МЕ / кг)	Поддерживающая доза МЕ / (кг х ч)	МНО	АЧТВ (с)	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)
30 ~ 50	10	$\leq 1,5$	≤ 40	≥ 150
20–40	5	$> 1,5$ но $\leq 2,5$	> 40 но ≤ 60	< 150 но ≥ 70
Нет	Нет	$> 2,5$	> 60	< 70

Обзор некоторых рекомендаций по профилактике ВТЭ у больных COVID-19

Zhai Z. et al. 2020 (Китай)	Marietta M. et al. 2020 (Италия)	Bikdeli B. et al. 2020 (Международные рекомендации)	Moore LK. et al. 2020 (США)
<p>-профилактика ВТЭ показана всем тяжелым больным COVID-19 при отсутствии противопоказаний и пациентам с легким/умеренным течением COVID-19 и умеренным высоким риском ВТЭ</p> <p>-пациентам с высоким риском кровотечения рекомендуется прерывистая пневматическая компрессия</p> <p>-НМГ в качестве терапии 1-ой линии/НФГ при СКФ < 30 мл/мин</p>	<p>-всем госпитализированным пациентам с COVID-19 использовать НМГ, НФГ или фондапаринукс в профилактических дозах</p> <p>-при наличии противопоказаний к антикоагулянтам – механическая компрессия</p> <p>-тромбопрофилактику следует проводить на протяжении всего периода пребывания в стационаре, в течение 7-14 дней после выписки, а так же на догоспитальном этапе в случае наличия факторов риска ВТЭ.</p>	<p>-амбулаторным пациентам тромбопрофилактика проводится после оценки риска кровотечений</p> <p>-госпитализированные больные без ДВС-синдрома:</p> <p>эноксапарин 40 мг / день или далтепарин 5000 Ед / день или подкожно гепарин (5000 ЕД 2-3 раза в день) для пациентов с почечной дисфункцией (клиренс креатинина <30 мл / мин)</p> <p>-с ДВС-синдромом: если есть показания к двойной антитромбоцитарной терапии – продолжать при уровнях Тр > 50 000, перейти на монотерапию если Тр < 50 000 и отменить если Тр < 25 000</p> <p>-оценка риска ВТЭ после выписки, продолжать профилактику 45 дней</p>	<p>-всем госпитализированным больным НМГ или фондапаринукс, лучше чем НФГ; НМГ, фондапаринукс, НФГ лучше чем ПОАК</p> <p>-антиагреганты не рекомендуются</p> <p>-НМГ в стандартной дозе 2 р/д с коррекцией в зависимости от массы тела в качестве терапии первой линии</p> <p>-при наличии противопоказаний к медикаментозной терапии – механическая профилактика.</p>

Ведение пациентов после выписки из стационара

- Риск развития ВТЭ сохраняется после выписки из стационара и ассоциируется с длительным постельным режимом во время госпитализации. При выписке необходимо оценить вероятность развития ВТЭ на основании расчета традиционных факторов риска.
- Если пациент все еще находится в группе высокого риска, дальнейшее использование профилактических мер, таких как подкожное введение НМГ амбулаторно эффективнее, чем использование ПОАК.
- Согласно рекомендациям Italian Society on Thrombosis and Haemostasis антикоагулянтную терапию НМГ в профилактической дозе следует продолжать 7-14 дней после выписки из стационара.
- На основании имеющихся данных о развитии гиперкоагуляции и большого количества исследований, демонстрирующих высокую частоту ВТЭ, в частности среди лиц госпитализированных в ОРИТ, Gasecka A. et al. рекомендуют прием НМГ или ПОАК в течение 2-6 недель после выписки из стационара, особенно лицам с низким риском кровотечений и сохраняющимся высоким риском ВТЭ (пожилой возраст, онкология, длительное пребывание в ОРИТ, ВТЭ в анамнезе, длительная иммобилизация).
- В работе Kyriakoulis K.G. et al. отмечается следующее: продолжительность антикоагулянтной терапии после подтверждения спровоцированной ТЭЛА у пациентов с COVID-19 обычно составляет три месяца непрерывного лечения ПОАК в качестве препарата выбора.
- Остается под вопросом необходимость проведения антикоагулянтной профилактики лицам, без подтвержденного диагноза ТГВ/ТЭЛА, но у которых имеется высокий риск ВТЭ основанный на традиционных факторах риска.

Marietta M. et al. Blood Transfus. 2020 May;18(3):167-169.
Gasecka A. et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Apr;35(2):215-229.
Kyriakoulis KG. et al. Phlebology. 2021 Mar;36(2):91-99.

Выводы (1)

- ВТЭ являются грозным осложнением у больных COVID-19, частота которых составляет в палатах общего профиля 2,8-14,7%, в ОРИТ – достигает 46%, а по некоторым данным – 69%. Диагностика ТЭЛА у лиц с COVID-19 затруднена ввиду некоторых общих клинических проявлений (одышка, кашель, боль в груди и др.).
- В некоторых случаях легочный тромбоз, а не венозная эмболия является ведущей патогенетической причиной ТЭЛА.
- Результаты проведенных исследований подтверждают гипотезу о прямом воздействии вируса на сосудистую систему и систему гемостаза, которое приводит к протромботическому состоянию и высокому риску тромбозэмболических осложнений.
- ВТЭ у больных COVID-19 может развиваться на фоне ранее неизвестных факторов риска.
- Образование тромбов в микроциркуляторном русле может быть частью физиологических усилий, направленных на ограничение вирусной нагрузки. COVID-19 при тяжелом течении следует рассматривать не только как инфекционное, но и как тромбовоспалительное заболевание.

Выводы (2)

- Раннее исследование и мониторинг показателей свертывания крови являются важными мерами для идентификации лиц с неблагоприятным прогнозом и инициализации тромбопрофилактики или лечения ВТЭ осложнений.
- Пациентам с COVID-19, имеющим высокий или умеренный риск развития ТЭЛА, показано назначение НМГ в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний. При поражении почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) – НФГ.
- При резком ухудшении состояния и появлении признаков гемодинамической нестабильности следует провести системный тромболизис.
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с хирургической эмболэктомией или катетерным лечением могут быть рекомендованы пациентам с рефрактерным шоком /остановкой сердца.

Благодарим за
внимание!

