

Республиканская научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы внутренних болезней и семейной медицины в период пандемии новой коронавирусной инфекции»

г. Донецк, 29 апреля 2022 г.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесшие коронавирусную инфекцию. Наблюдение. Профилактика осложнений, лабораторный контроль.

*Кардашевская Л. И., Михайличенко Е.С.
кафедра внутренних болезней №3,
кафедра внутренних болезней №2 ДонНМУ*



Сердечно-сосудистые заболевания

- являются самой частой сопутствующей патологией при COVID-19 (встречаются у каждого 3-го госпитализированного пациента по поводу инфекции;
- увеличивают риск госпитализации в 6 раз;
- определяют более тяжелое течение COVID-19 ;
- увеличивают риск смерти при COVID-19 в 12 раз!

Erin K. Stokes, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:759–765.

Повышают риск тяжелого течения COVID-19:

- **ИБС**
- **ХСН**
- **Кардиомиопатии**
- **Сахарный диабет 2 типа**
- **Ожирение**
- **Хроническая болезнь почек**
- **ХОБЛ**
- **Онкологические заболевания**
- **Возраст**

www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html

Вероятно повышают риск тяжелого течения COVID-19:

- **Артериальная гипертония**
- **Цереброваскулярная болезнь**
- **Сахарный диабет 1 типа**
- **Курение**
- **Неврологическая патология**
- **(деменция и проч)**
- **Бронхиальная астма умеренно**
- **тяжелого или тяжелого течения**
- **Пневмосклероз**
- **Патология печени**
- **Беременность**

www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html

Наиболее частые осложнения

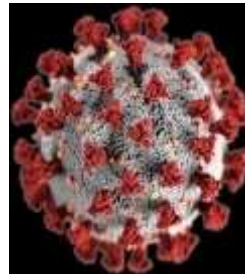
- **Тромбозы:**
- чаще венозные, реже - артериальные (острый коронарный синдром, инсульт)
- **Нарушения ритма сердца**
- **Сердечная недостаточность (ПЖ/ЛЖ)**
- **Миокардит (?)**
- **Повреждения миокарда (не соответствующие какой-либо патологии)**

COVID – ассоциированная коагулопатия

Универсальные механизмы
для тяжелых инфекций

Эволюционно
тромбообразование -
механизм ограничения
распространения инфекции
в
организме

SARS-CoV2



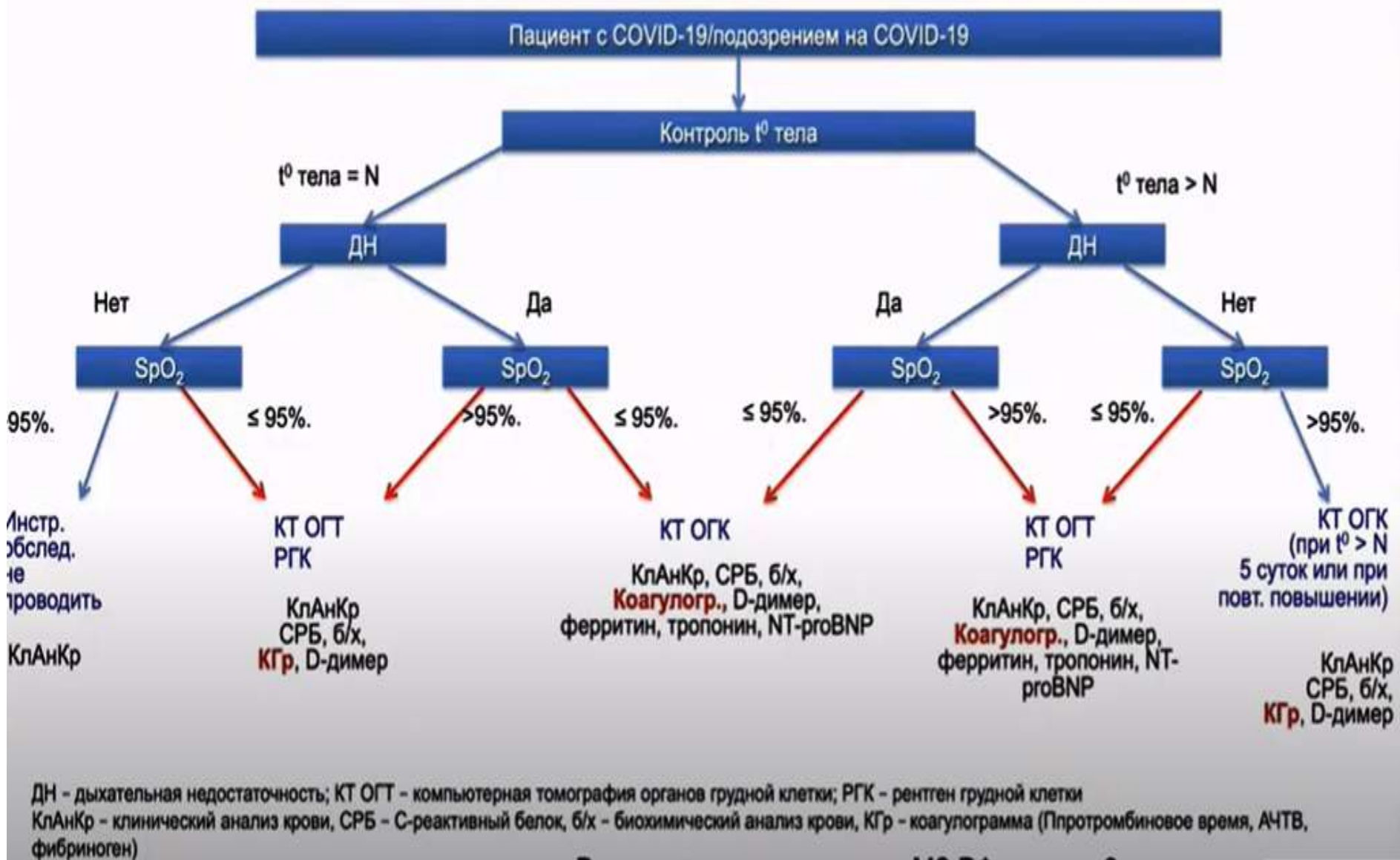
Специфический
механизм:
SARS-CoV2
проникает в
эндотелий через
рецепторы АПФ2
и реплицируется
там
→ дисфункция
эндотелия

«Иммунотромбоз»

Патогенез иммунотромбоза

- ↑ тканевого фактора (высвобождается при повреждении тканей, ↑ экспрессии на макрофагах, эндотелии)
- ↑ медиаторов воспаления (цитокины, хемокины, компоненты комплемента, ферритин)
- повреждением эндотелия (в том числе, повреждение гликокаликса → потеря связанного на его поверхности антитромбина)
- дефицитом протеазы ADAMTS13, расщепляющей мультимеры фактора фон Виллебрандта
- ↑ прокоагулянтных аутоантител – волчаночного антикоагулянта

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



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
<p>Возраст 41—60 лет Отек нижних конечностей Варикозные вены Индекс массы тела более 25 кг/м² Малое хирургическое вмешательство Сепсис (давностью до 1 мес) Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес)</p>	<p>Возраст 61—74 года Артроскопическая хирургия Злокачественное новообразование Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин) Постельный режим более 72 ч Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес) Катетеризация центральных вен Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)</p>
<p>Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия Беременность и послеродовой период (до 1 мес) В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития Острый инфаркт миокарда Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес) Постельный режим у нехирургического пациента Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе</p>	<p style="text-align: center;">3 балла</p> <p>Возраст старше 75 лет Личный анамнез ВТЭО Семейный анамнез ВТЭО Мутация типа Лейден Мутация протромбина 20210A Гипергомоцистеинемия Гепарининдуцированная тромбоцитопения Повышенный уровень антител к кардиолипину Волчаночный антикоагулянт</p>
<p>Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе Хроническая обструктивная болезнь легких</p> <p>Стратификация риска: низкий риск: 0—1 балл умеренный риск: 2 балла высокий риск: 3—4 балла очень высокий риск: 5 баллов и более</p>	<p style="text-align: center;">5 баллов</p> <p>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)</p>

Гиперкоагуляция при COVID – 19: лабораторные маркеры

- Повышение уровня Д-димера;
- Повышение уровня фибриногена >4 г/л (с резким снижением у терминальных пациентов < 1 г/л);
- Умеренное снижение числа тромбоцитов (<150 тыс/мкл);
- Удлинение протромбинового времени на 3 сек и более;
- Уровень антитромбина практически не меняется.

Опасные зоны гипо- и гиперкоагуляции

ТЕСТЫ	Опасная зона гипокоагуляции (кровоточивость)	Норма	Опасная зона гиперкоагуляции (тромбозы)
<i>Первичный гемостаз</i>			
<i>Количество тромбоцитов ($\times 10^9$-л)</i>	<50	180-320	>600
<i>Длительность кровотечения по Дюку</i>	<4	1-3	-
<i>Адгезия тромбоцитов на АДФ, (%)</i>	<20	30-40	>40

Опасные зоны гипо- и гиперкоагуляции

• II Фаза	Опасная зона гипокоагуляции	Норма	Опасная зона тромбозов
Протромбиновый индекс	<0,6	0,7-1,1	>1,1
• III Фаза			
Фибриноген А (г/л)	<1,5	1,7-3,5	>4,0
Фибриноген В	-	-	>2+
Протамин сульфатный тест	-	-	+
Этаноловый тест	-	-	+

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.

Мониторинг коагуляционных маркеров

- Определение Д-димера, протромбинового времени и числа лимфоцитов может быть целесообразно всем пациентам с COVID-19 для отбора пациентов, которым требуется госпитализация и интенсивное наблюдение.
- Мониторинг маркеров гемостаза для выявления нарастающей коагулопатии. Ухудшение этих параметров является основанием для более агрессивных лечебных мероприятий

Кратность исследования:

- У госпитализированных больных при легком течении 1 раз в 4-5 дней;
- При средней тяжести 1 раз в два дня;
- При тяжелом течении - ежедневно;
- Внеочередной анализ - при усугублении тяжести по COVID-19.

*Временные методические рекомендации Минздрава
РФ. Версия 15.0 Thachil et al. J Thromb Haemost.
doi:10.1111/jth.14810*

Контроль лабораторных показателей

- Тропонины, про BNP, Д-димер (продукт деградации фибрина).
- В о. фазе тромбообразования ур-нь Д-димера в плазме крови ↑, что обусловлено одновременной активацией коагуляции и спонтанного фибринолиза.
- *Т. Обр., норм. Ур-нь Д-димера обладает высокой отрицательной диагностической ценностью, т. е. свидетельствует о малой вероятности диагноза ТЭЛА или ТГВ.*

Пороговый уровень Д-димера = возраст • 10 мкг/л для >50 лет

Отрицательный результат у пациентов низкого риска исключает тромбоз, ВТЭО и ТЭЛА

Рекомендации по профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19

- **Бессимптомные носители вируса -**

медикаментозная профилактика не показана.

- **Пациенты, получающие лечение в амбулаторных условиях (легкое течение COVID-19) -** рутинно медикаментозная профилактика **не рекомендована.**

Медикаментозная профилактика целесообразна

пациентам с высоким риском ВТЭО (активный рак, ВТЭО в анамнезе, ограничения подвижности) при низком риске кровотечений.

Достаточная двигательная активность.

*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» (COVID-19)» версия 15.0
Bikdeli et al. JACC <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>; Moores et al. CHEST*

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>

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.

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 ≥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 IMROVE 2-3 балла с повышением D-димера во время госпитализации более 2-х норм (> 1 мкг/мл)
или
 - риска по шкале IMROVE ≥ 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 (ривароксабан, апиксабан)



Al Horani R.A. American Journal of Cardiovascular Drugs (2020) 20: 525–533 <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00438-6>

Shang J, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(21):11727–34.

Du L, et al., Biochem Biophys Res Commun. 2007;359(1):174–9.

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии

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

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

Инсульт у пациентов с COVID-19

- Увеличение числа инсультов в регионах с большой распространенностью COVID-19 (прежде всего, криптогенных)
- Достоверная ассоциация между COVID-19 и ↑ риска инсульта
- Риск инсульта увеличивается в 6-7 раз больше, чем на фоне гриппа
- Среди SARS-CoV2 «+» 27% всех инсультов – *лица младше 50 лет*
- ***Увеличение числа инсультов с поражением крупных сосудов у молодых лиц (< 50 лет) в 7 раз***
- Средний возраст лиц с инсультом вследствие поражения крупных сосудов у SARS-CoV2 «+» 59-63 года, у «-» 70-74 года
- Более неблагоприятные исходы после перенесенного на фоне COVID-19 инсульта.

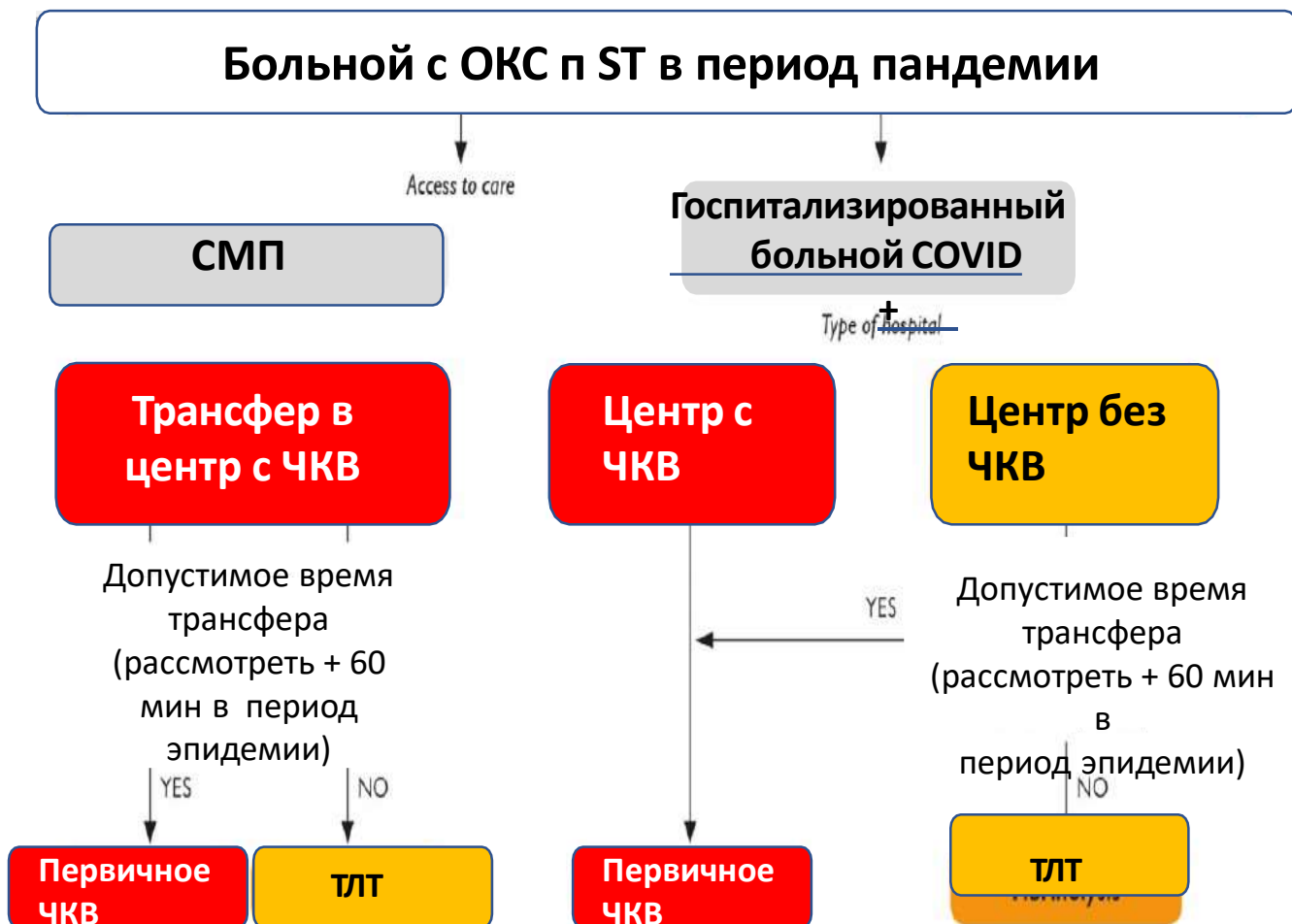
Yaghi et al. Stroke. 2020; 51: 2002-2011; Escalard S. Stroke. 2020; 51: 2540-2543; Belani P. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6650>;
Majidi SFJ. Stroke. 2020. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030397>; Sweid A. Int J Stroke. 2020; <https://doi.org/10.1177/1747493020937189>

Особенности течения и диагностики ОКС у пациентов с COVID-19

- **Патогенез:** гиперкоагуляция (больше «бремя тромбоза» в коронарных артериях, чем в среднем при ИМ), нестабильность атеросклеротической бляшки на фоне поражения эндотелия и системного воспаления; развитие ИМ 2 типа на фоне гипоксии, гипотонии
- **Трудности диагностики:** поздняя манифестация, неспецифичность симптомов, ниже диагностическая ценность ЭКГ и маркеров повреждения миокарда
- **Хуже прогноз:** высокая смертность (даже в лучших клиниках – 10,5%, при наличии ССЗ в анамнезе – 22,7%); чаще осложнения: геморрагический инсульт у 9% пациентов после тромболизиса

*Hamadeh A, et al. Am J Cardiol. 2020;131:1; Roffi M, et al. Circulation. 2020;141(24):1951;
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response
Epidemiology Team. China CDC Weekly 2020; 2:113.*

ОКС с подъемом сегмента ST: стандартный подход



[ACC: Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic](#) [ESC: https://www.escardio.org/](https://www.escardio.org/)

ОКС с подъемом сегмента ST: опции лечения в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации



Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI

Interventional Cardiology Association and the Ischemic Heart Disease and Acute Cardiac Care Association of the Spanish Society of Cardiology

ОКС без подъема сегмента ST: начальная консервативная стратегия для большинства пациентов



Особенности антитромботической терапии при ОКС у пациентов с COVID-19

Необходимость профилактики ВТЭО

Всем больным после ЧКВ продлить терапию НМГ в проф. дозах на период лечения COVID-19.

Высокий риск кровотечений и тромбоцитопении

- Мониторинг количества тромбоцитов (отмена 1 антиагреганта при количестве тромбоцитов менее 50 тыс/мкл, обоих – менее 25 тыс/мкл);
- Рассмотреть возможность отмены аспирина после ОКС/ЧКВ с сохранением монотерапии более активным блокатором P2Y12 (при ↑ риске кровотечений, тромбоциты < 100 тыс/мкл)

Взаимодействия с лекарствами, назначаемыми для лечения COVID-19 (клопидогрел и тикагрелор с лопинавиром/ритонавиром **не назначать**)

Bikdeli et al. JACC

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031> ESC:

<https://www.escardio.org>

Контроль за лечением антиагрегантами

Ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин, кардиомагнил, тромбо АСС)

Блокаторы АДФ-рецепторов (клопидогрель, тиклопидин)

Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов (дипиридамол)

Блокаторы тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб)

В большинстве случаев лабораторного тестирования не требуется.

Статины у пациентов с COVID-19

- Прием статинов ассоциируется с существенным улучшением прогноза у пациентов с COVID-19: у таких пациентов меньше тяжесть заболевания, быстрее наступает выздоровление, ниже смертность (на 42%)
- Плейотропные эффекты статинов:
 - противовоспалительное и иммуномодулирующее действие
 - ↓ способности SARS-CoV2 к инфицированию за счет прямого ингибирования одной из вирусных протеаз, непосредственно принимающих участие в этом процессе.
 - увеличение экспрессии АПФ2 с нормализацией работы РААС и снижением степени повреждения легких.
- Целесообразно продолжить прием статинов у пациентов с COVID-19 или назначить их пациентам, имеющим соответствующие показания

Повреждение миокарда при COVID-19

**Повреждение миокарда = гибель
кардиомиоцитов**

Ишемия миокарда
(поражение крупных
коронарных артерий,
нарушения
микроциркуляции)

Гипоксия

Перегрузка
правых
отделов
сердца

Системная
воспалительная
реакция
(«цитокиновый
шторм»)

Стрессовая
кардиомиопатия
Такоцубо (?)

Миокардит (?)

Аутоиммунное
поражение (?)

Повреждение миокарда при COVID-19

- **Диагностика:** повышение уровня кардиоспецифических тропонинов (предпочтительно, высокоспецифичного) >99-го перцентиля ;
- **Частота выявления:** у госпитализированных пациентов 7-28%
- *Чаще встречается у пациентов с анамнезом ССЗ.*
- **Влияние на прогноз:** ассоциируется с большей частотой осложнений, более высокой смертностью.
- У пациентов с повышенным тропонином при поступлении риск смерти в дальнейшем в 4 раза выше.
- **Приводит ли к острой или хронической сердечной недостаточности (?)** - не известно.
- У пациентов с ↑ Tn уровень NT-proBNP в 10 раз выше

Shi S, et al. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802; Zhou F, et al. Lancet. 2020;395(10229):1054.

Сердечная недостаточность при COVID-19

- **Причины:** острое повреждение миокарда, декомпенсация ранее имеющейся СС патологии, тахикардии, гиперволемиа, острое почечное повреждение.
- **Частота:** плохо изучена. Среди госпитализированных пациентов частота СН у выживших 1-3%, у умерших 49-52%.
- **Особенности диагностики:** ориентироваться прежде всего на симптомы, повышение BNP/NT-proBNP и данные ЭхоКГ (кардиомегалия, низкая ФВ, перикардит, плевральный выпот)
- **Лечение:** специфического нет. Пациенты с острой или хронической СН или бессимптомным снижением ФВ ЛЖ должны получать стандартную терапию (ИАПФ или АРА II, спиронолактон, бетаблокаторы) с тщательным контролем баланса жидкости.

Zhou F, et al. Lancet. 2020;395(10229):1054; Chen T, BMJ. 2020;368:m1091;

Вопросы, требующие ответа

- Какова частота формирования ХТЭЛГ, развития легочного сердца?
- Каков риск рецидивов ТЭЛА в долгосрочной перспективе?
- Каков риск развития ХСН? Каков основной фенотип ХСН после COVID-19 (сохраненная/сниженная ФВ ЛЖ)?
- Риск отсроченного развития нарушений ритма сердца и проводимости?
- Как протекают сердечно-сосудистые заболевания после перенесенного COVID-19?
- Какова частота сохранения нарушений ритма сердца после реконвалесценции?