

Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова



Патогенетические механизмы нарушений гемостаза как основа клинических рекомендаций при COVID-19.

Сироткина О.В.

Санкт-Петербург, Россия

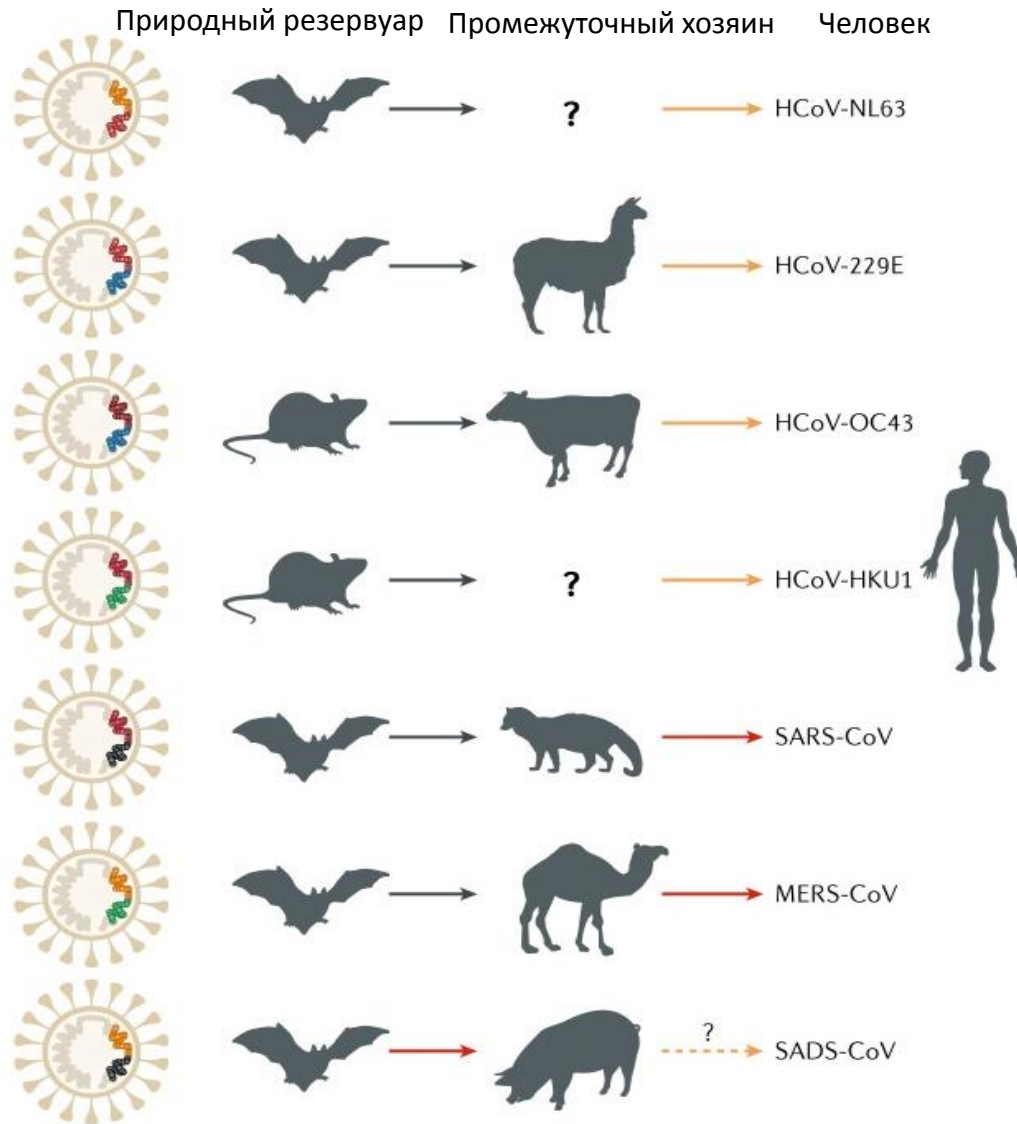


Кафедра лабораторной медицины и генетики «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

<http://education.almazovcentre.ru>

- Ординатура
31.08.05 «Клиническая лабораторная диагностика»
31.08.06 «Лабораторная генетика»
- Аспирантура
31.06.01 «Клиническая медицина»
30.06.01 «Фундаментальная медицина»
06.06.01 «Биологические науки»
- Дополнительное профессиональное образование по специальностям
«Клиническая лабораторная диагностика», «Лабораторная генетика»
Повышение квалификации, в том числе в рамках НМО
Профессиональная переподготовка, в том числе для биологов.

Генетическое разнообразие коронавирусов



- ▶ «Перетекание» к промежуточному хозяину
- ▶ Легкая форма заболевания
- ▶ Тяжелое течение заболевания

Промежуточный хозяин ???

S белок, атакует «мишень» ACE2 (АПФ2) «хозяина»



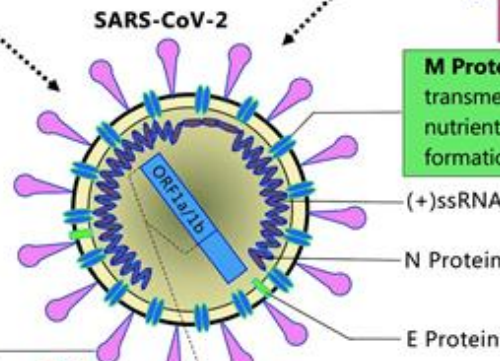
Bat	ACE2 binding
Swine	ACE2 binding
Civet	ACE2 binding
Mouse	ACE2 no binding

Летучая мышь
Свинья
Циветта
Мышь

S protein, attaching to host receptor ACE2, including two subunits S1 and S2:

- S1 determines the virus host range and cellular tropism by RBD
- S2 mediates virus-cell membrane fusion by HR1 and HR2

M Protein, responsible for the transmembrane transport of nutrients, the bud release and the formation of envelope



M белок, трансмембранный транспорт нутриентов

Other unknown molecules facilitated membrane invagination (co-factors)?

N, E Protein and several accessory proteins, interfered with host immune response or unknown function

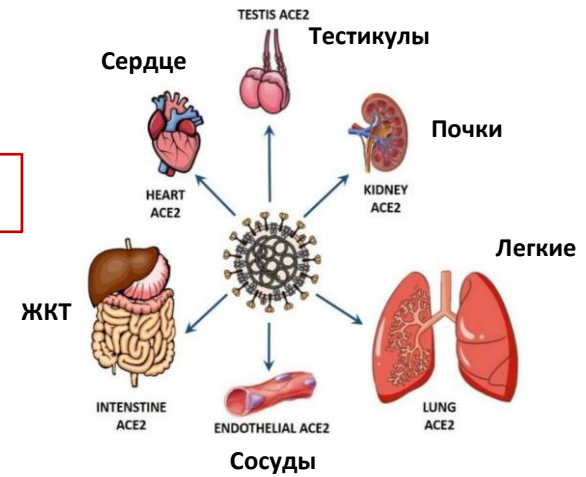
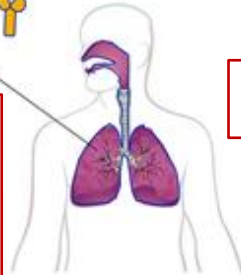
N, E белки, взаимодействие с иммунной системой «хозяина»/иммунный ответ

16 non-structure proteins: nsp1-nsp16

Host factors
SARS-COV-2 receptor: Human angiotensin converting enzyme 2 (hACE2)

Мишень для SARS-CoV-2 в организме человека – ангиотензин превращающий фермент 2 (АПФ 2) на поверхности клеток респираторного эпителия, пневмоцитов II типа

COVID-19



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. С модификациями.
Fatma Elrashdy, Elrashdy M. Redwan, Vladimir N. Uversky. Biomolecules. 2020 Sep; 10(9): 1312. doi: 10.3390/biom10091312. С модификациями

ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ

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

СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- лихорадка выше 38 °С;
- 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.;
- SpO₂ ≤ 93%;
- PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.;
- снижение уровня сознания, агитация;
- 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.

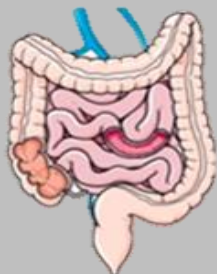
КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

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

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»

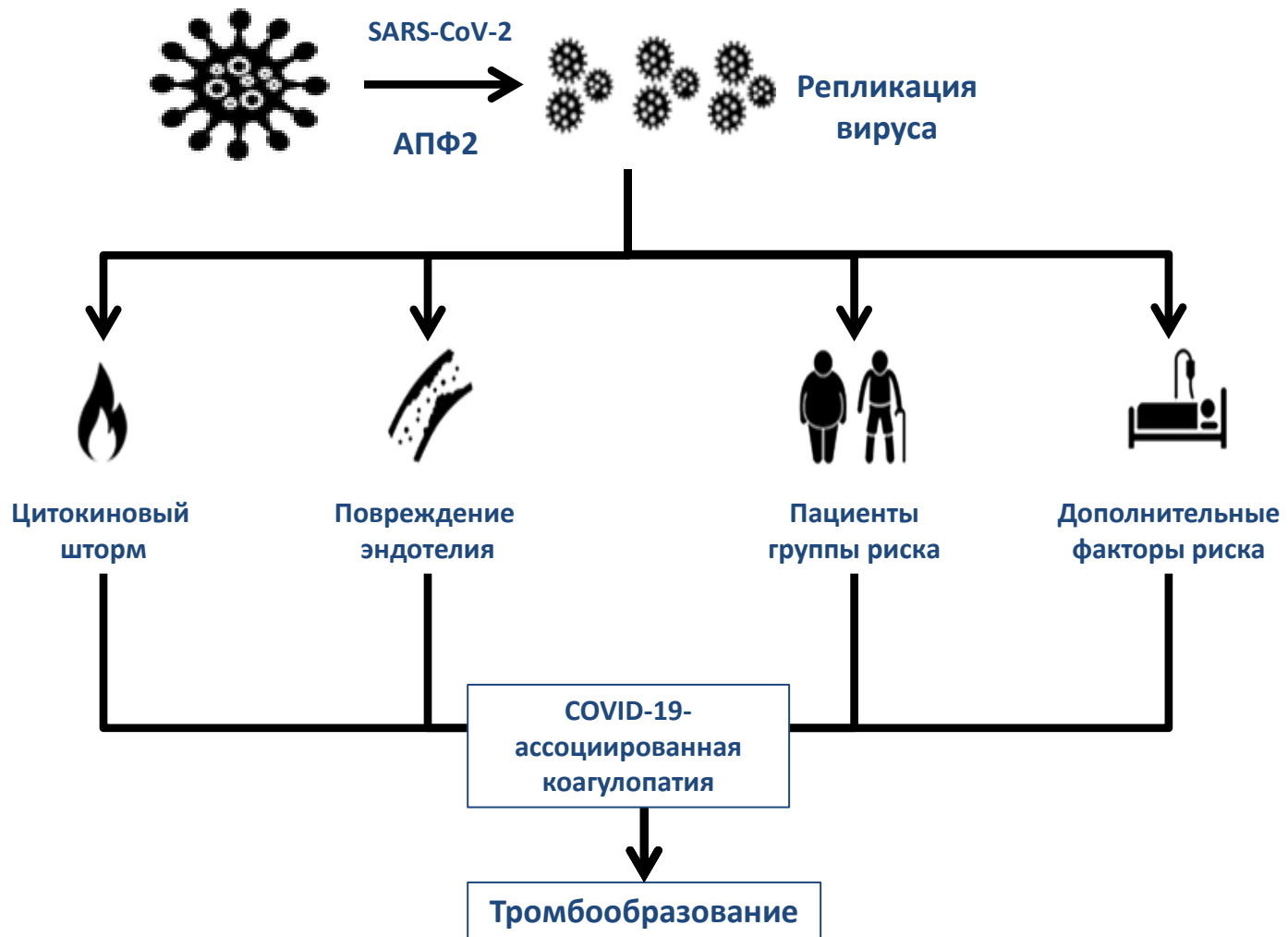


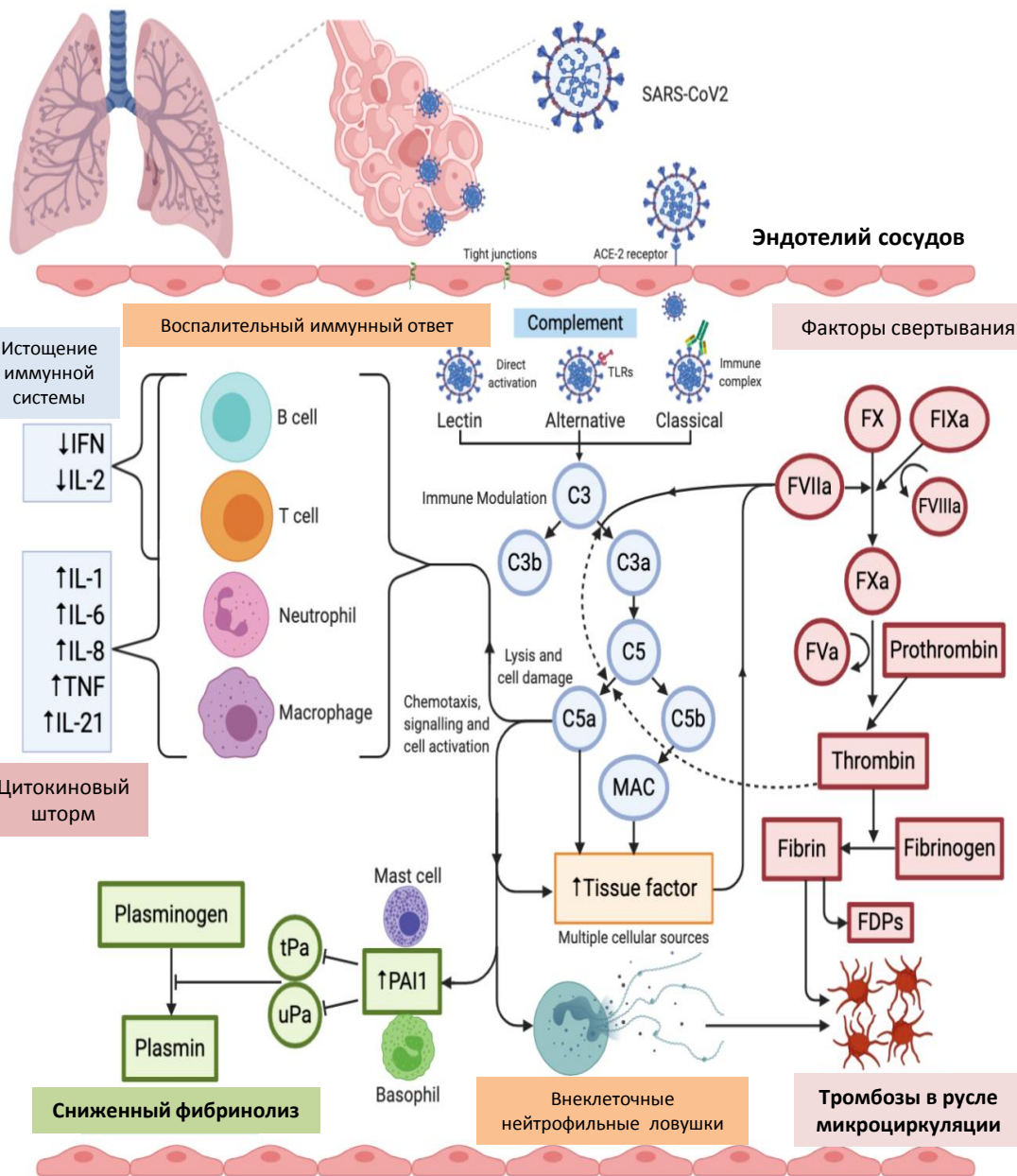
- Транзиторные ишемические атаки
- Инсульт
- Внутрочерепное кровоизлияние
- Микротромбы



- Кардиомиопатия
- ВТЭ

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





Активация системы комплемента с образованием C3a и C5a.

Лизис и повреждение клеток. Развитие цитокинового шторма.

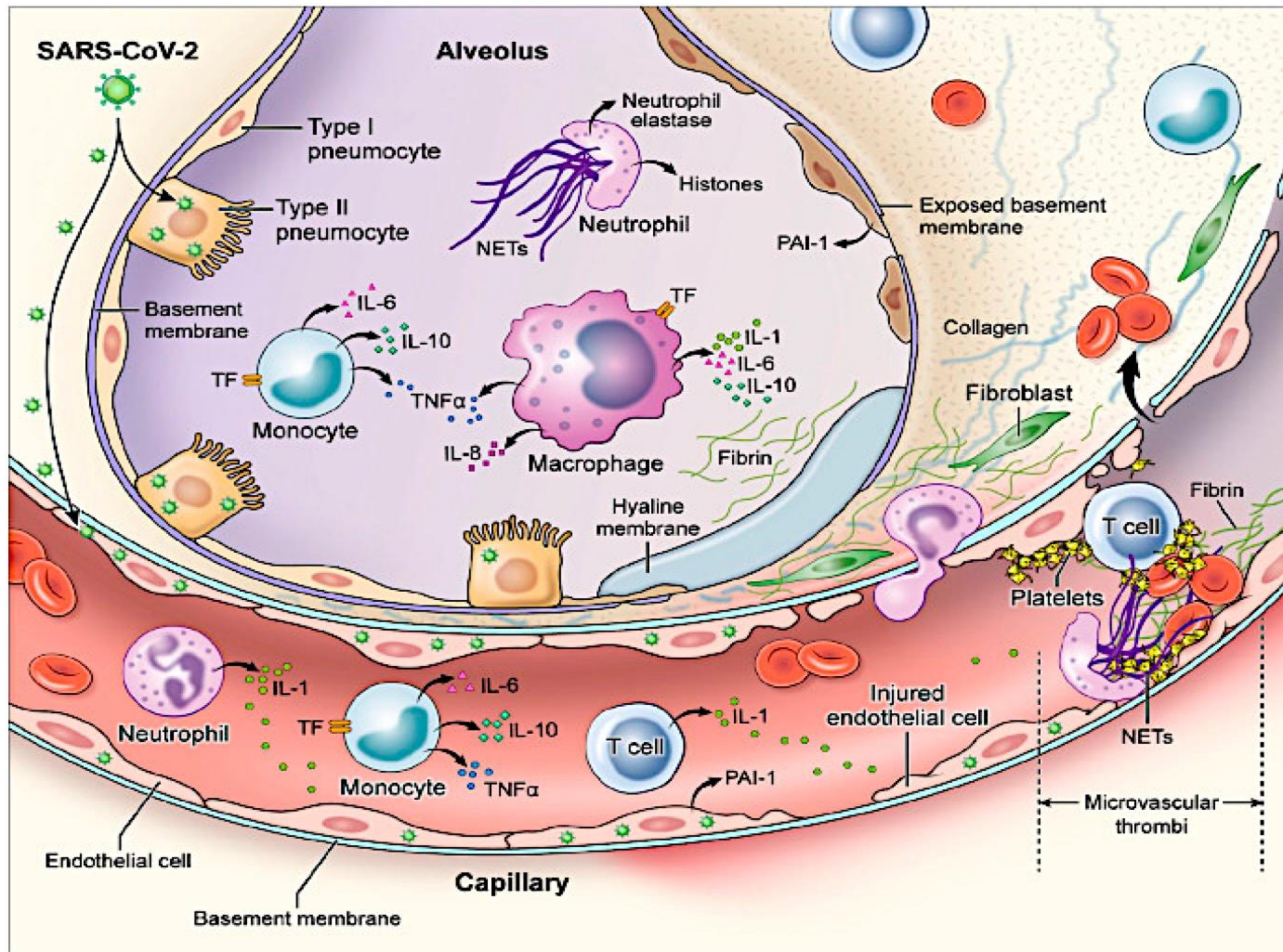
Высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек (NET).

Высвобождение тканевого фактора и генерация тромбина.

Развитие тромбозов микроциркуляторного русла.

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

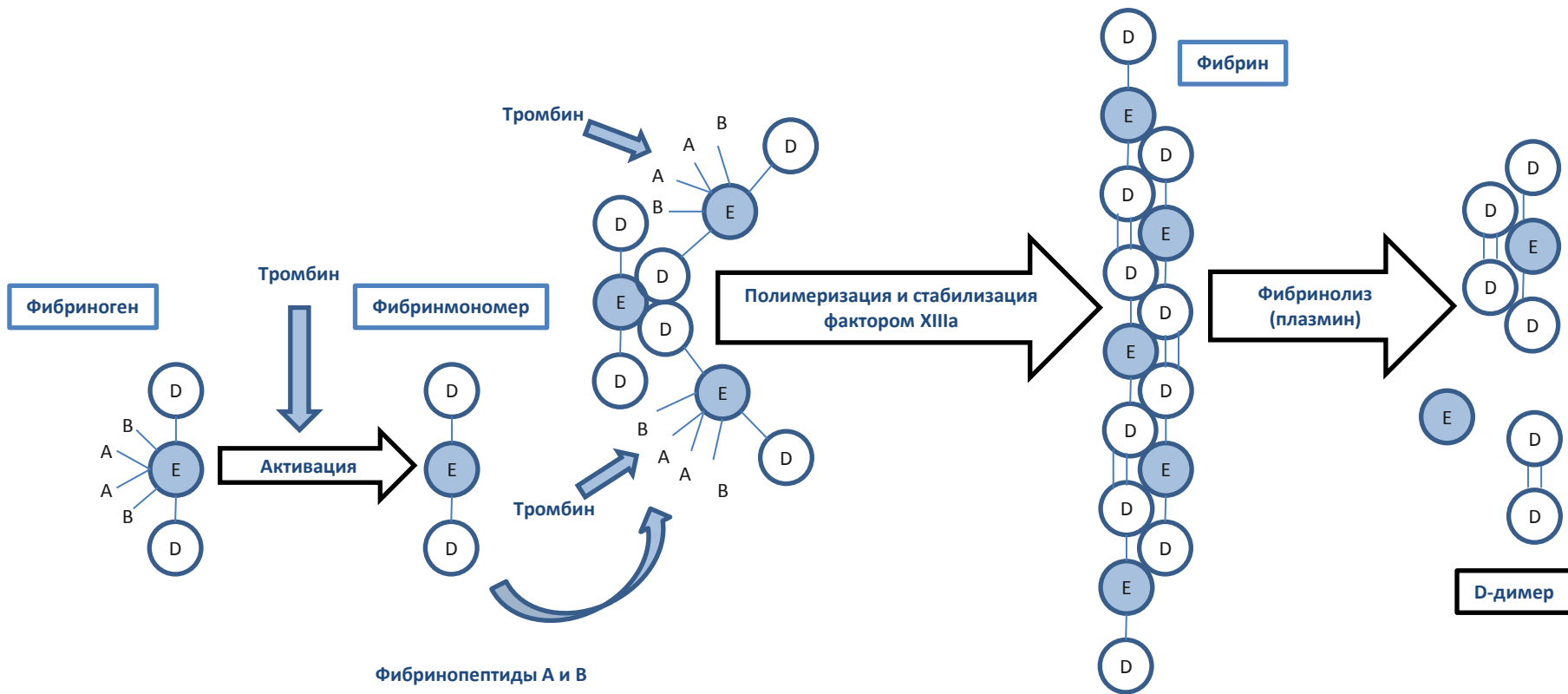
Патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии



M.E. Colling, Y. Kanthi. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020 Jun 19 : 1358863X20932640.
doi: 10.1177/1358863X20932640

Отличия коагулопатии при COVID-19

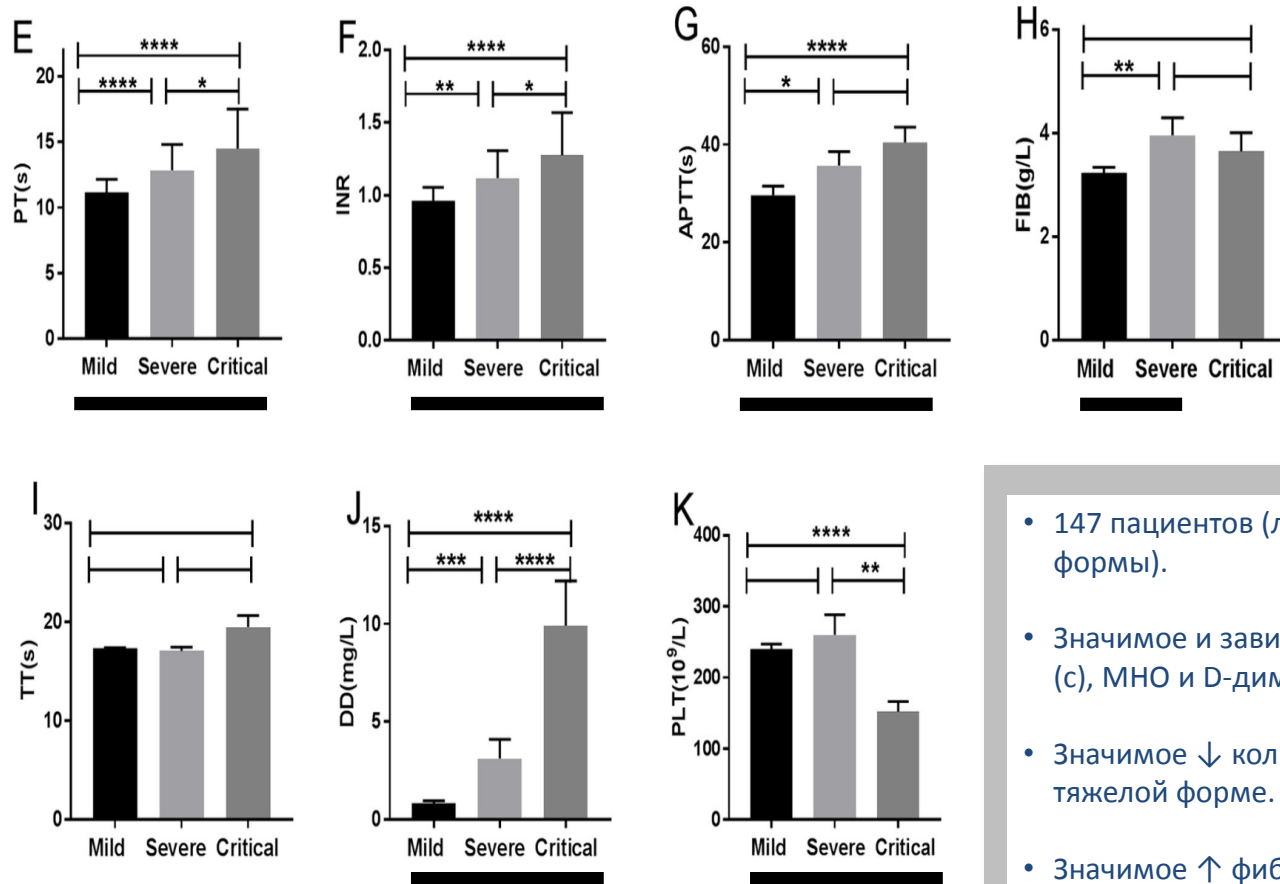
Лабораторные или клинические данные	Острый ДВС	Сепсис-индуцированная коагулопатия	Коагулопатия при COVID-19
К-во тромбоцитов	↓↓↓	↓↓	↔
АЧТВ (отношение)	↑↑↑	↑	↔
ПВ (отношение), МНО	↑↑↑	↑↑	↔
Фибриноген (концентрация)	↓↓↓	↓↓	↑↑↑
D-димер (концентрация)	↑↑	↑↑	↑↑↑
Эпизоды кровоточивости	Распространены, часто 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



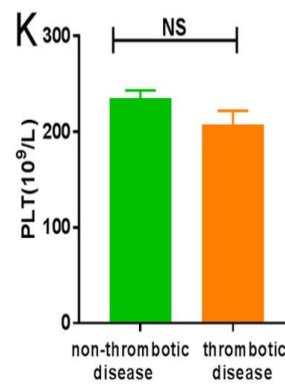
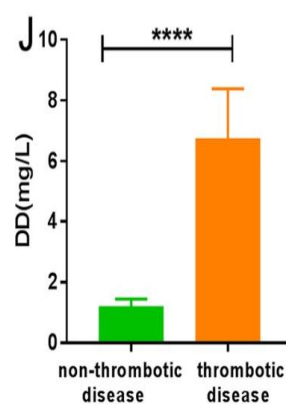
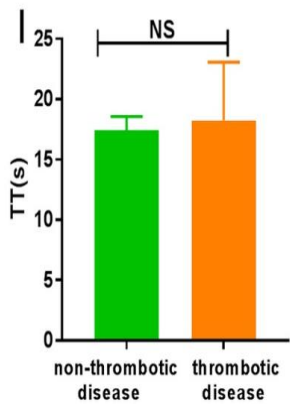
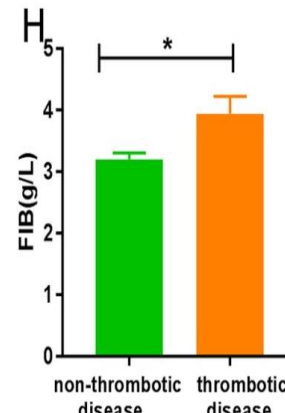
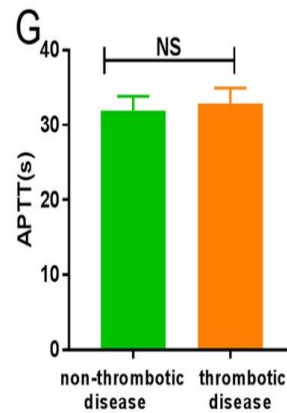
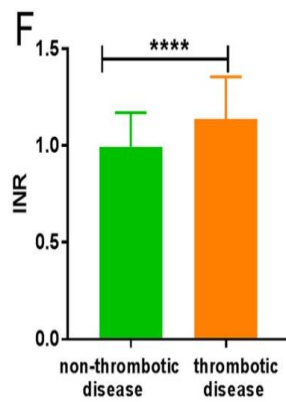
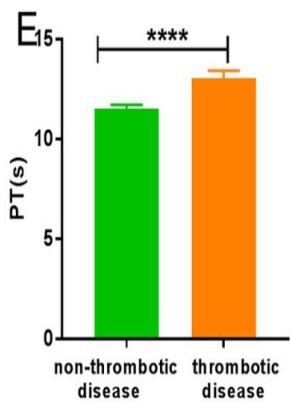
**Какие состояния
ассоциированы с повышением
D-димера?**

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

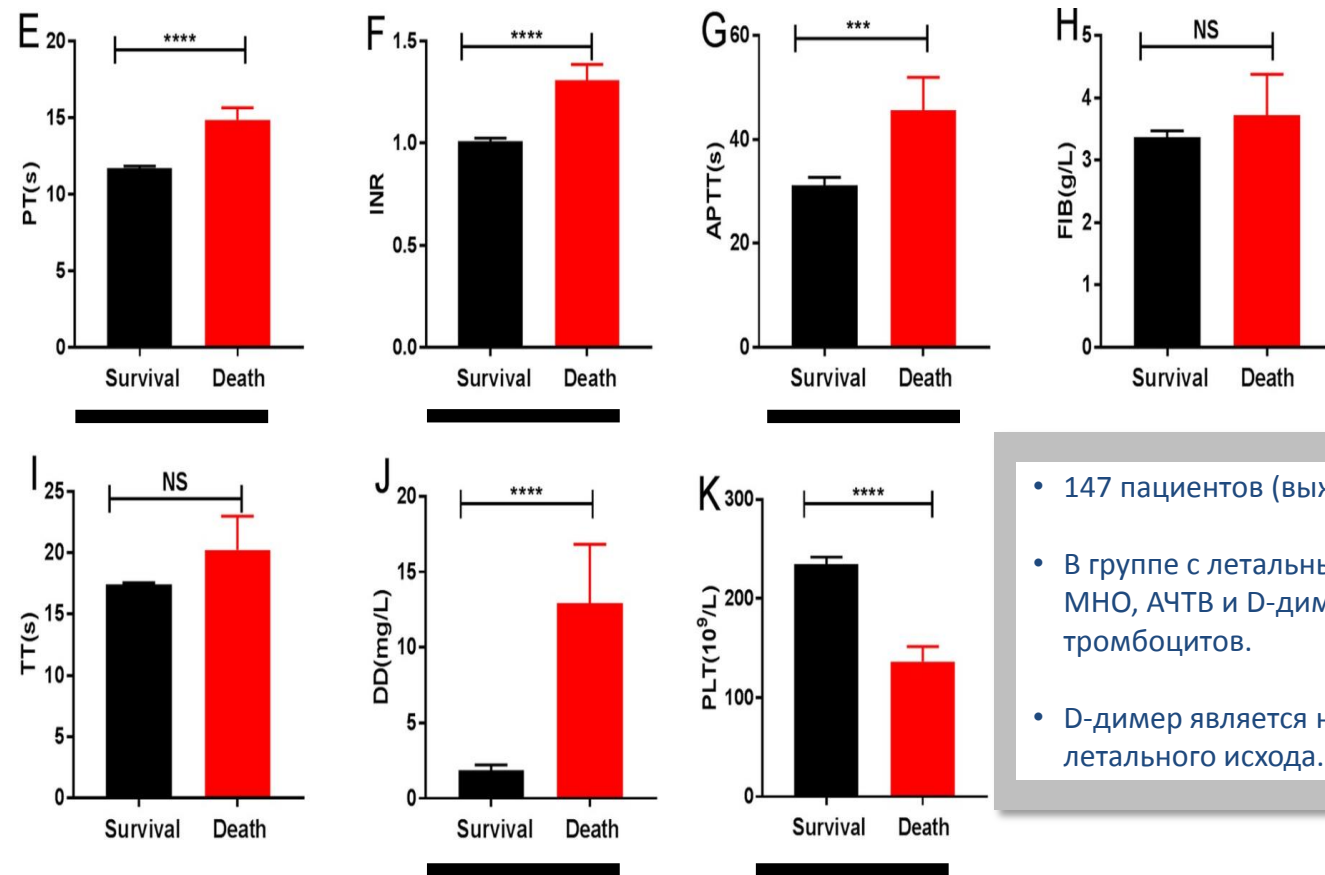
Динамика лабораторных показателей системы гемостаза при COVID-19 различной степени тяжести



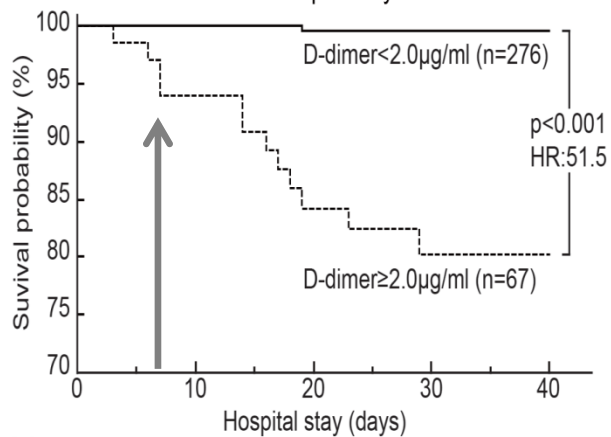
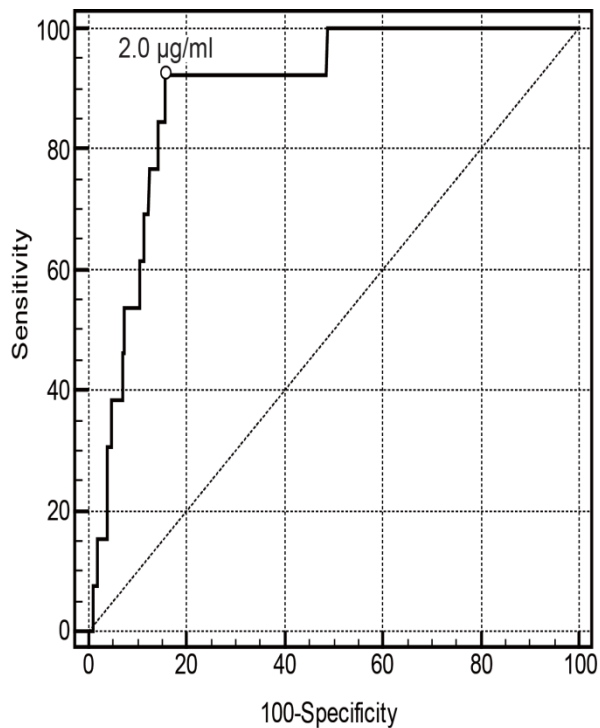
- 147 пациентов (легкая, тяжелая и крайне тяжелая формы).
- Значимое и зависящее от тяжести заболевания ↑ ПВ (с), МНО и D-димера.
- Значимое ↓ количества тромбоцитов при крайне тяжелой форме.
- Значимое ↑ фибриногена при сравнении легкой и тяжелой форм.



- 147 пациентов («с» и «без» тромбозов).
- Значимое ↑ПВ (с), МНО, фибриногена и D-димера в группе пациентов с тромбозами.
- Отличия по АЧТВ, ТВ и количеству тромбоцитов не значимы.



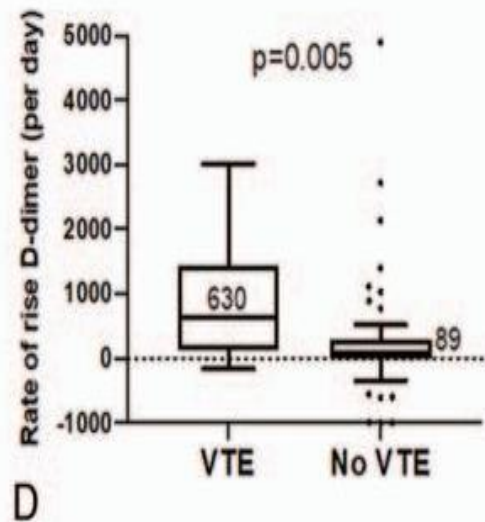
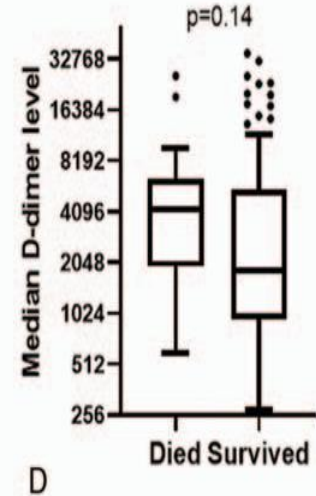
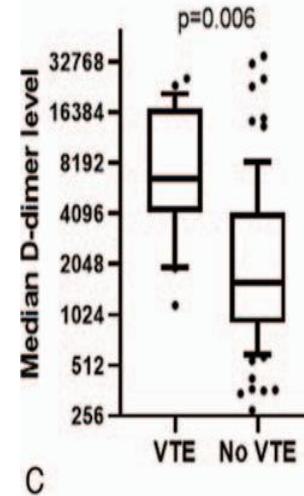
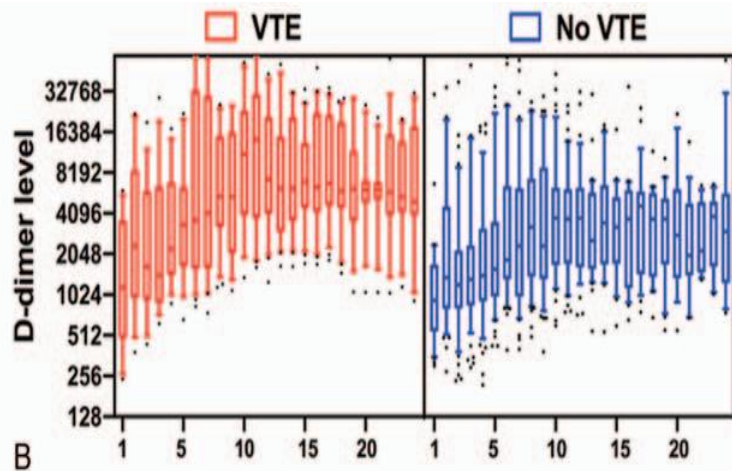
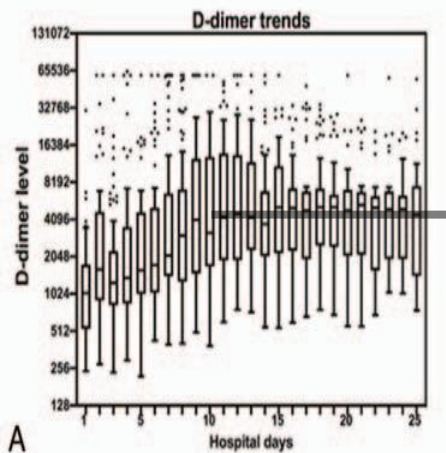
- 147 пациентов (выжившие и с летальным исходом).
- В группе с летальным исходом было выявлено ↑ ПВ (с), МНО, АЧТВ и D-димера, а также ↓ количества тромбоцитов.
- D-димер является независимым фактором риска летального исхода.



Number at risk

D-dimer < 2.0 µg/ml	276	263	219	48	11
D-dimer ≥ 2.0 µg/ml	67	61	47	13	2

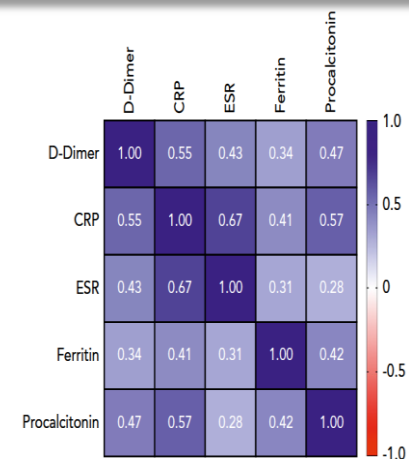
- Концентрация D-димера > 2.0 мкг/мл при госпитализации является предиктором внутригоспитальной летальности.
- Чувствительность данного cut-off составляет 92.3%, специфичность 83.3%, AUC 0.89.
- Статистическая значимость отличий между группами (< и > 2 мкг/мл) достигается уже на 7 день госпитализации.
- 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 (n=10)	Отсутствие осложнений (n=347)	Тромбозы (n=38)	P (отсутствие осложнений против тромбозов)	Кровотечения (n=19)	P (отсутствие осложнений против кровотечений)
D-димер, нг/мл					
Первично	891	1538	0,0002	1189	0,083
Мин.значение	760	1336	0,0006	928	0,17
Пиковое значение	1377	4001	<0,0001	3625	0,0004
ПВ, сек					
Первично	13,9	13,8	0,99	14,0	0,44
Мин.значение	13,6	13,5	0,80	13,9	0,51
Пиковое значение	14,4	16,0	0,0001	16,3	0,011
АЧТВ, сек					
Первично	34,3	34,3	0,88	36,5	0,72
Мин.значение	32,8	30,6	0,61	31,6	0,80
Пиковое значение	37,0	38,1	0,56	47,5	0,059
Фибриноген, мг/дл					
Первично	579	696	0,0045	682	0,50
Мин.значение	549	669	0,0028	486	0,61
Пиковое значение	662	828	0,0001	703	0,19
Тромбоциты, x10⁹					
Первично	188	206	0,083	157	0,072
Мин.значение	163	179	0,091	124	0,0005
Пиковое значение	270	283	0,12	267	0,23
СРБ, мг/л					
Первично	63,3	124,7	0,0011	46,6	0,91
Мин.значение	35,4	94,2	<0,0001	21,4	0,64
Пиковое значение	130,3	277,7	<0,0001	148,4	0,18
СОЭ, мм/ч					
Первично	38	47	0,020	21	0,22
Мин.значение	36	43	0,079	21	0,068
Пиковое значение	56	91	0,0077	65	0,87
Ферритин, мкг/л					
Первично	504	825	0,015	739	0,32
Мин.значение	453	750	0,0056	696	0,49
Пиковое значение	707	1182	0,0020	1075	0,13
Прокальцитонин нг/мл					
Первично	0,13	0,23	0,0040	0,20	0,0046
Мин.значение	0,13	0,22	0,0033	0,20	0,0031
Пиковое значение	0,15	0,55	<0,0001	0,58	0,0002
Высокочувств. тропонин					
Первично	10	16	0,51	14	0,022
Мин.значение	9	16	0,21	13	0,033
Пиковое значение	6	54	<0,0001	35	0,0003

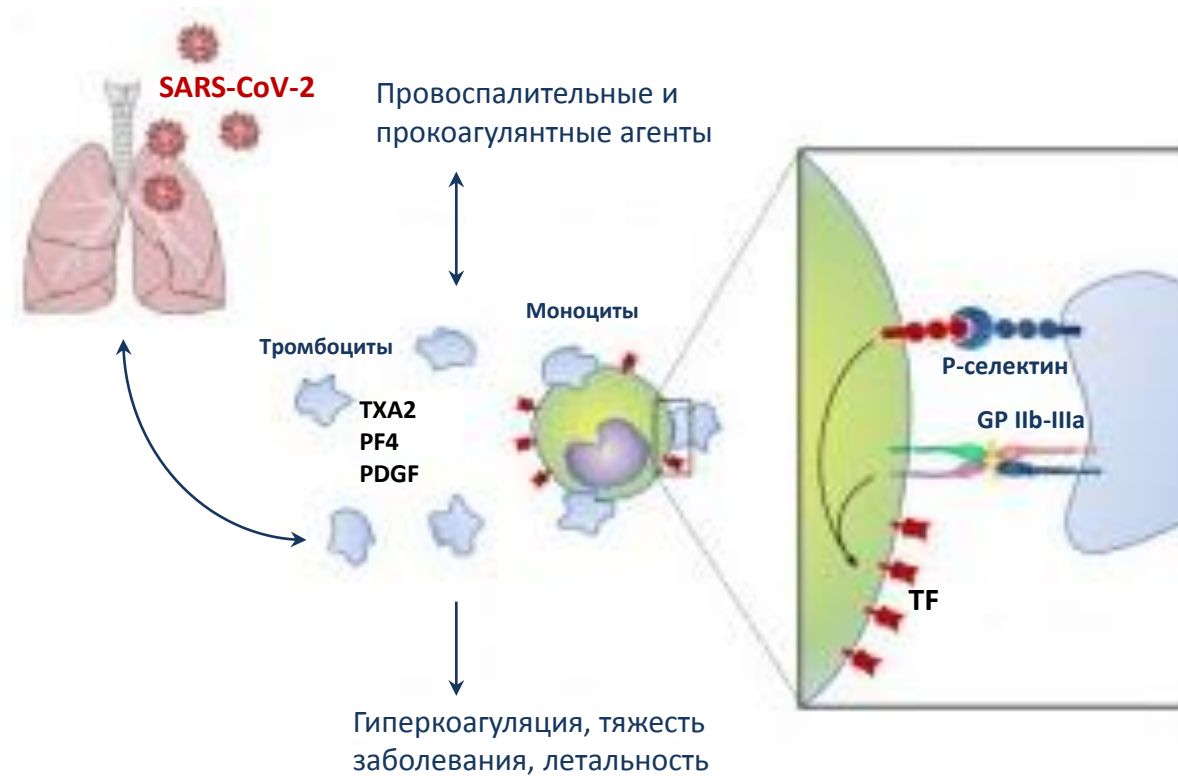
- В группе пациентов с тромботическими осложнениями выявлены стабильно ↑ значения D-димера, фибриногена, СРБ, ферритина и прокальцитонина.
- В группе пациентов с кровотечениями наблюдались более высокие значения прокальцитонина и пикового значения D-димера. Минимальное количество тромбоцитов было значимо 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.



Межклеточное взаимодействие: гемостаз



Активация тромбоцитов и их взаимодействие с другими клетками крови



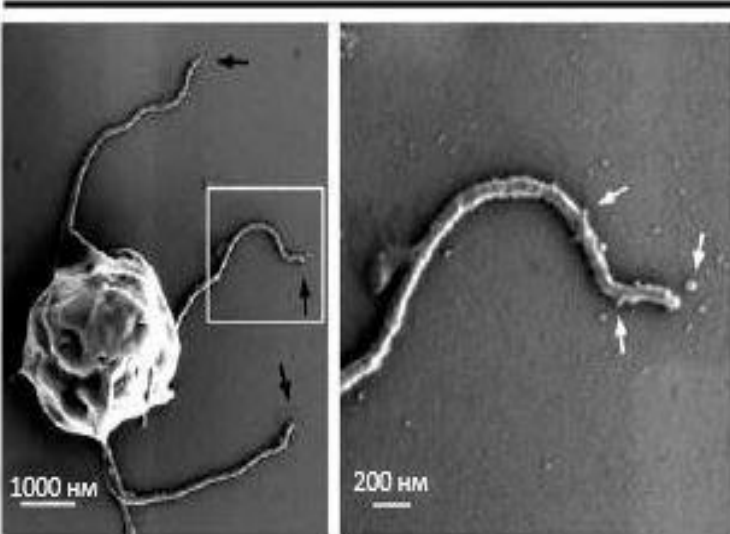
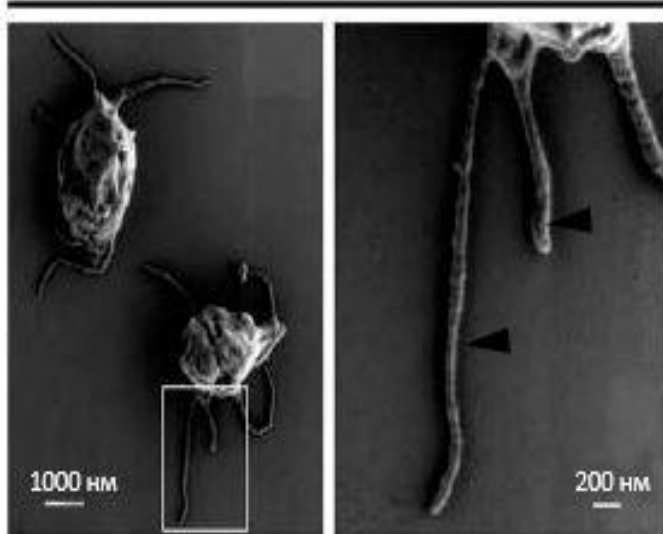
Hottz E.D. et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11): 1330–1341. doi: 10.1182/blood.2020007252 С модификациями.

Везикуляция тромбоцитов (СЭМНН).

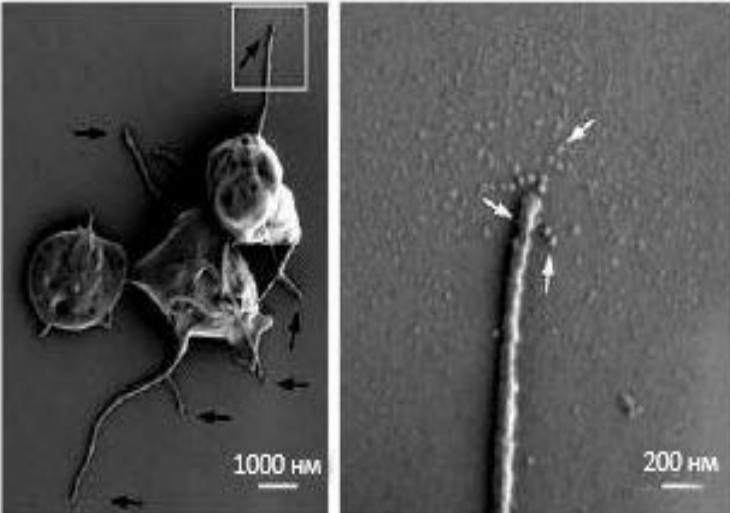
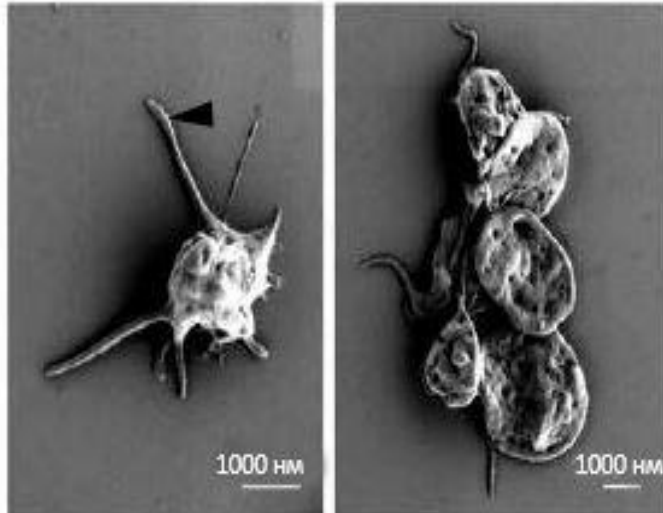
день 2

день 7

А



Б





- В исследование вошли 18 пациентов с COVID-19, обследованных при поступлении в стационар, и 29 пациентов, выздоровевших от COVID-19 и обследованных при выписке из стационара. Контрольную группу составили 14 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: D-димера (mg/L), С-реактивного белка (СРБ, mg/L), ферритина (mg/L), лактатдегидрогеназы (LDH, IU/L).
- По результатам компьютерной томографии при поступлении в стационар у 77% пациентов выявлено поражение легких 2-ой степени, у 23% 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 группе сравнения (Me [Q1–Q3])

Анализируемый показатель	COVID-19 поступление	COVID-19 выписка	Контроль	Референтный интервал
WBC, $\times 10^9/L$	5,9 [4,5-8,2]	8,8 [5,6-14,4]	6,3 [4,7-7,2]	4,0-9,0
NE, %	73,7 [62,6-79,0]	74,3 [55,3-84,3]	58,3 [51,2-62,4]	45,0-75,0
LY, %	17,3 [12,0-24,8]	13,8 [11,4-27,0]	28,6 [26,5-34,0]	19,0-37,0
MO, %	8,4 [4,9-10,4]	7,1 [6,2-11,5]	8,0 [6,9-10,6]	3,0-11,0
EO, %	0,1 [0,0-0,4]	0,1 [0,0-2,1]	2,1 [1,4-3,0]	0,0-5,0
BA, %	0,3 [0,1-0,6]	0,3 [0,2-0,6]	0,7 [0,6-0,8]	0,0-1,0
NE, $\times 10^9/L$	4,9 [2,9-6,2]	6,5 [3,1-11,5]	3,2 [2,5-4,5]	2,0-5,8
LY, $\times 10^9/L$	1,0 [0,9-1,4]	1,4 [1,2-2,1]	1,9 [1,4-1,9]	1,2-3,2
MO, $\times 10^9/L$	0,5 [0,3-0,7]	0,8 [0,6-0,9]	0,5 [0,5-0,5]	0,1-0,7
EO, $\times 10^9/L$	0,0 [0,0-0,0]	0,01 [0,0-0,07]	0,1 [0,1-0,2]	0,0-0,3
BA, $\times 10^9/L$	0,0 [0,0-0,0]	0,03 [0,01-0,05]	0,0 [0,0-0,08]	0,0-0,1
RBC, $\times 10^{12}/L$	4,9 [4,7-5,1]	4,6 [4,5-4,7]	4,9 [4,6-5,1]	3,9-4,7
HGB, g/L	140 [132-153]	128 [119-140]	141 [134-146]	120-150
MCV, fL	88,3 [86,3-91,5]	84,4 [81,3-88,5]	88,4 [82,4-90,8]	80,0-100,0
MCH, pg	29,5 [29,2-30,7]	28,5 [26,5-29,5]	29,3 [27,4-30,9]	27,0-34,0
MCHC, g/L	336 [327-340]	329 [322-336]	335 [330-341]	300-380
PLT, $\times 10^9/L$	191 [143-251]	319 [249-364]	251 [237-272]	150-450

Маркеры воспаления и повреждения ткани у пациентов с COVID-19 (Me [Q1–Q3])

Показатель, единицы измерения	COVID-19 поступление	COVID-19 выписка	Референтный интервал
D-димер, mg/L	0,40 [0,22-0,86]	0,29 [0,17-0,90]	0 - 0,5
СРБ, mg/L	70,1 [19,5-126,5]	17,2 [10,1-38,4]	0 – 5
Ферритин, mg/L	676 [271-1030]	92,2 [61,0-478,0]	Мужчины 20 – 250 Женщины 10 – 120
LDH, IU/L	275 [229-538]	238 [215-360]	Мужчины 135 – 225 Женщины 135 – 214

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

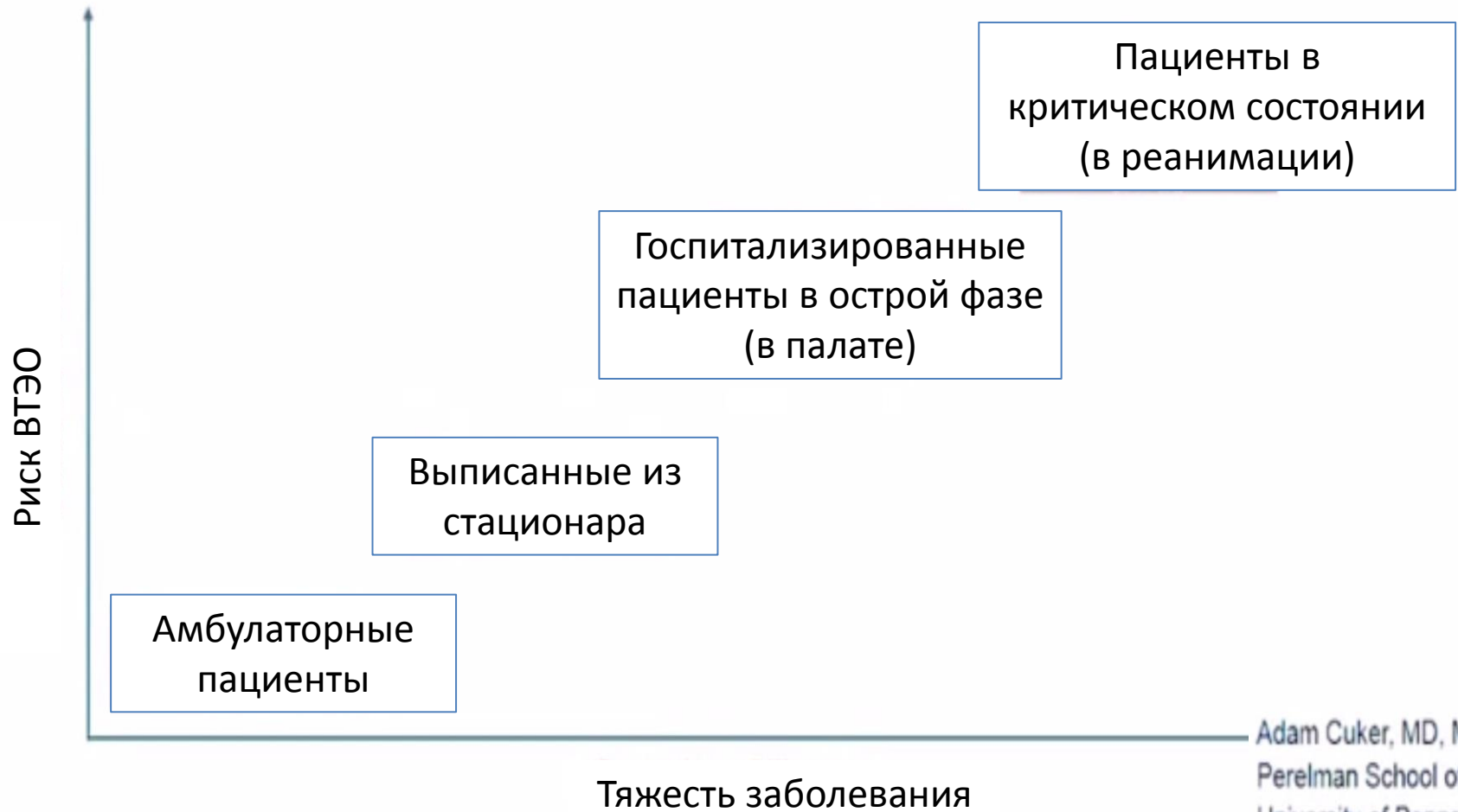
Клеточный маркер	COVID-19 поступление	COVID-19 выписка	Контроль
С9+ (% событий)	89,2 [82,3 – 96,4]	53,6 [35,3 – 69,0]	52,9 [42,7 – 72,7]
CD41+ (% событий)	41,7 [25,6 – 58,4]	16,8 [12,6 – 25,9]	10,1 [7,8 – 20,9]
CD45+ (% событий)	12,2 [2,4 – 14,2]	1,3 [0,7 – 2,4]	1,4 [1,1 – 2,9]
CD235a+ (% событий)	0,85 [0,5 – 1,3]	1,1 [0,5 – 2,4]	0,3 [0,2 – 0,5]
CD146+ (% событий)	0,25 [0,2 – 0,3]	0,2 [0,1 – 0,4]	0,4 [0,3 – 1,1]

Количество экзосом (CD9+) коррелировало с относительным количеством нейтрофилов в контроле ($R=0,63$; $p=0,02$) и с количеством лимфоцитов ($R=0,79$; $p=0,00009$) и тромбоцитов ($R=0,59$; $p=0,01$) у пациентов с COVID-19 в момент поступления в стационар.


Предварительные заключения....

- значительное увеличение количества микрочастиц тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения свидетельствуют об активации системы свертывания крови и может быть предиктором неблагоприятных тромботических событий
- корреляция количества микровезикул – экзосом с относительным количеством нейтрофилов и лимфоцитов 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 (*в нашем исследовании таких не было*)
- 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

Риск COVID-19-ассоциированных ВТЭО в зависимости от тяжести течения заболевания



Adam Cuker, MD, MS
Perelman School of Medicine
University of Pennsylvania

January 27, 2021
 Penn Medicine

Частота ВТЭО

Группа больных	Частота ВТЭО, % (95% ДИ)	Доказано
COVID-19, тяжелое течение	18,7% (14,9 – 22,8)	Наблюдательные исследования, многие низкого качества
Не COVID-19, ОРВИ	6%	РКИ высокого качества
COVID-19, острое течение	5,5% (3,6 – 7,9)	Наблюдательные исследования, многие низкого качества
Не 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?

Moore 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.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.

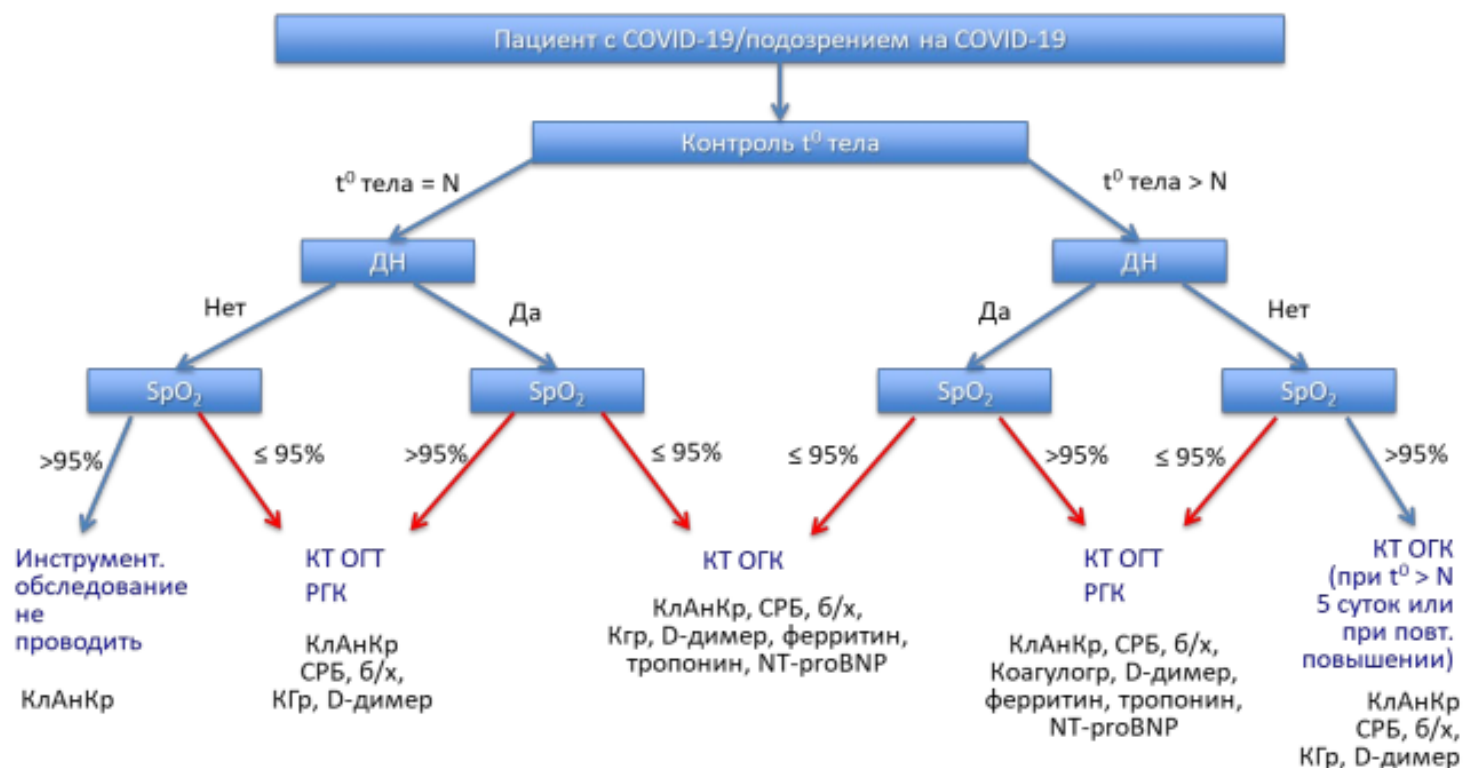
Клиническим значением обладают:

- 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 \times 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 \uparrow D-димера при COVID-19 у беременных окончательно не определено.

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



ДН – дыхательная недостаточность; КТ ОГТ – компьютерная томография органов грудной клетки; РГК – рентген грудной клетки
 КлАнКр – клинический анализ крови, СРБ – С-реактивный белок, б/х – биохимический анализ крови, КГр – коагулограмма
 (Протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген)

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

Легкое и среднетяжелое течение Амбулаторное лечение	Среднетяжелое течение Госпитализация	Тяжелое течение ОРИТ
Клинический анализ крови	Клинический анализ крови не позднее 12 часов после поступления x 1 раз в 2-3 дня	Клинический анализ крови не позднее 3 часов после поступления, ежедневно и по показаниям
Биохимические исследования по показаниям	Биохимические исследования x 1 раз в 2-3 дня	Биохимические исследования ежедневно и по показаниям
	Контроль гемостаза: D-димер не позднее 24 часов от поступления Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, D-димер) – не реже 2 раза в неделю, далее по показаниям	Контроль гемостаза: D-димер при поступлении в ОРИТ Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген) ежедневно; D-димер – не реже 1 раза в 2 дня, далее по показаниям
	СРБ не позднее 24 часов от поступления, далее – не реже 2 раз в неделю; прокальцитонин не менее 1 раза, далее – по показаниям Ферритин при поступлении и повторно по показаниям – не менее 2 раз; ИЛ-6 при доступности	СРБ – не реже 1 раза в 2 дня, прокальцитонин – не менее 1 раза и по показаниям ферритин, тропонин при поступлении и в динамике по показаниям; ИЛ-6, NT-proBNP/BNP, Т- и В-лимфоциты при доступности

Антикоагулянты для лечения COVID-19 у взрослых

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза ²	Лечебная доза
Антикоагулянты для парентерального 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 тромбозных осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
Далтепарин натрия ¹	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 ¹	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 ¹	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 ¹	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 ¹	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	
Фондапаринукс натрия ¹	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. При клиренсе креатинина 20-50 мл/мин – 1,5 мг 1 раз/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 антикоагулянты³			
Ривароксабан	10 мг 1 раз /сут		Лечение ТГВ/ТЭЛА: 15 мг 2 раза/сут 21 сутки, затем 20 мг 1 раз/сут не менее 3 месяцев
Апиксабан	2,5 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 ⁴	110 мг 2 раза/сут; 75 мг 2 раза/сут у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин		Лечение ТГВ/ТЭЛА: после как минимум 5 суток введения лечебных доз парентеральных антикоагулянтов 150 мг 2 раза/сут не менее 3 месяцев

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

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

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

