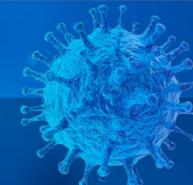




Коагулопатии при COVID-19

Докладчик: Ведущий специалист по медицинским проектам ООО «ЛабМедТех», врач общей практики
Степанян Юлия Николаевна



Covid-19

Этиология

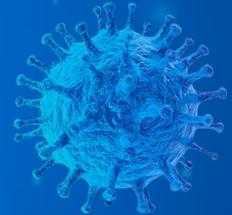
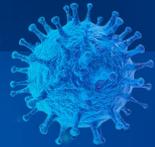
Коронавирусы
(Coronaviridae)

— это семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать животных и человека.

Коронавирусы разделяются на четыре рода:

- ☼ Alphacoronavirus,
- ☼ Betacoronavirus,
- ☼ Gammacoronavirus
- ☼ Deltacoronavirus.

У людей коронавирусы могут вызвать заболевания — от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).

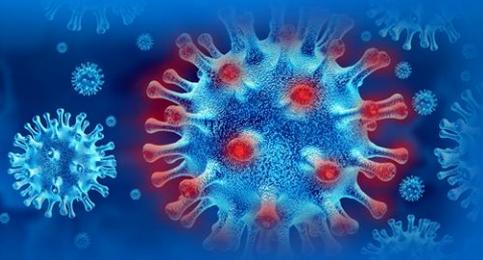


Covid-19

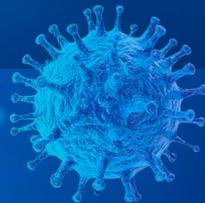
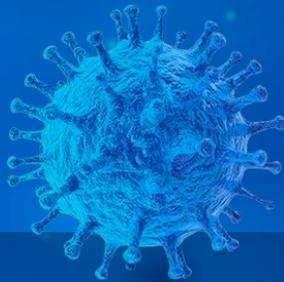
Этиология

☼ SARS-CoV-2 – вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus.

☼ Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности.



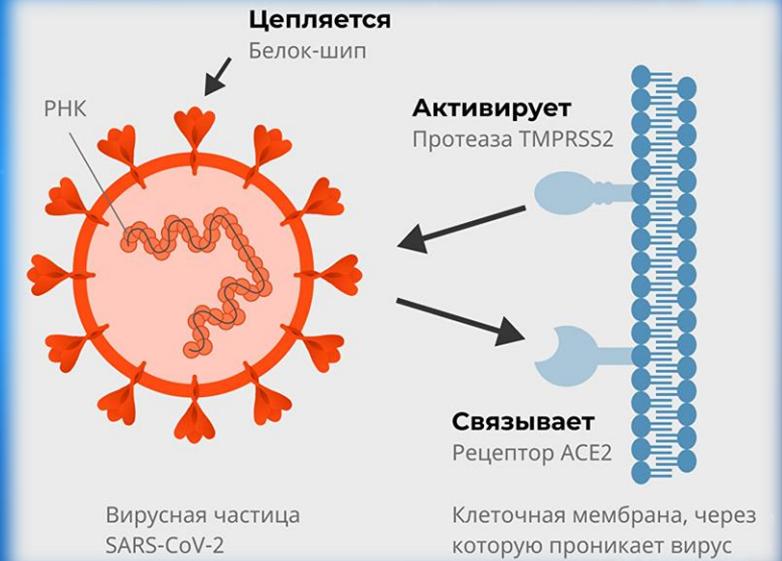
Патогенез коронавирусной инфекции



Как коронавирус связывается с клеткой человека

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника.

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие АПФ2 рецепторы.





Повреждение эндотелия и дисфункция

↓

Отек и эндотелиит

↓

Активация коагуляции

↓

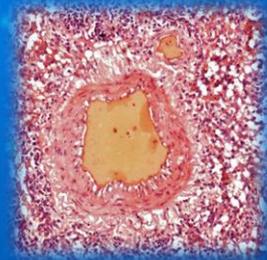
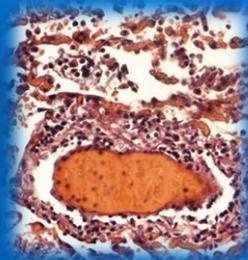
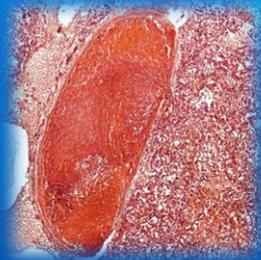
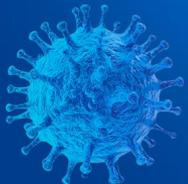
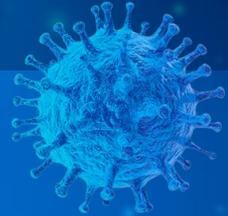
Микротромбозы и инфильтрация клетками воспаления.

↓

Тяжелый эндотелиальный дистресс синдром

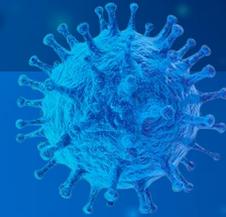
Covid-19

- ☼ Указанные изменения в системе гемостаза были подтверждены выявлением окклюзии и микротромбозов легочных сосудов малого калибра при проведении секции.



Covid-19

Патогенез



Для поражения легких при COVID-19 характерны:

- выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен
- сладжи эритроцитов
- свежие фибриновые и организующиеся тромбы
- внутрибронхиолярные, интраальвеолярные и периваскулярные кровоизлияния

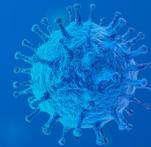
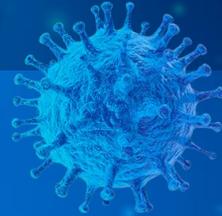


Covid-19

Патогенез

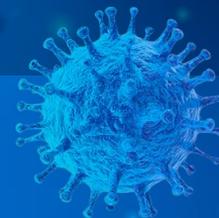


Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки).



Covid-19

Пневмония



- **КТ-0** изменения отсутствуют
- **КТ-1** – легкая: в патологический процесс вовлечено до 25%
- **КТ-2** – средне-тяжелая: в патологический процесс вовлечено от 25% до 50%
- **КТ-3** – тяжелая: в патологический процесс вовлечено от 50% до 75%
- **КТ-4** – критическая: в патологический процесс вовлечено более 75%



Covid-19 Изменение гемостаза



В раннем периоде COVID-19-пневмонии наблюдается нормальный уровень фибриногена крови, регионального фибринолиза и высокий уровень D-димера.

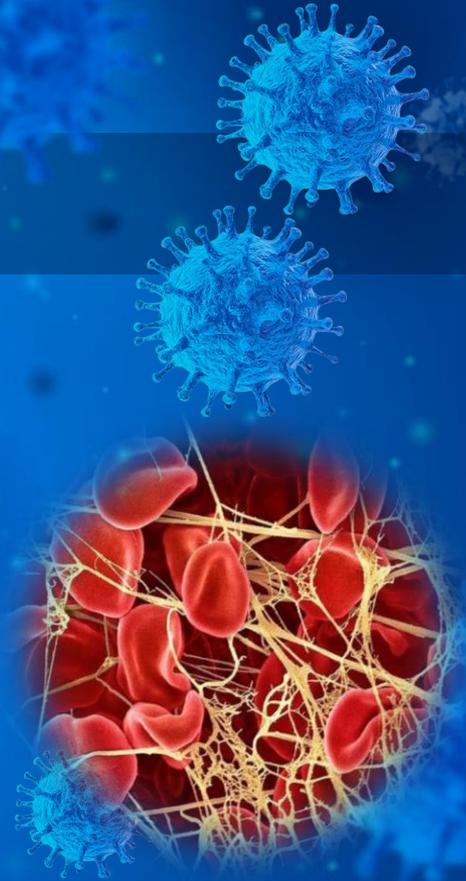
У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром.

Covid-19

Патогенез

При дебюте COVID-19 выявляется гиперкоагуляция, а коагулопатия потребления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) регистрируются обычно на поздних стадиях заболевания.

В лабораторных показателях выявляются повышенные плазменные концентрации D-димера, фибриногена, увеличение протромбинового времени и уменьшение количества тромбоцитов.



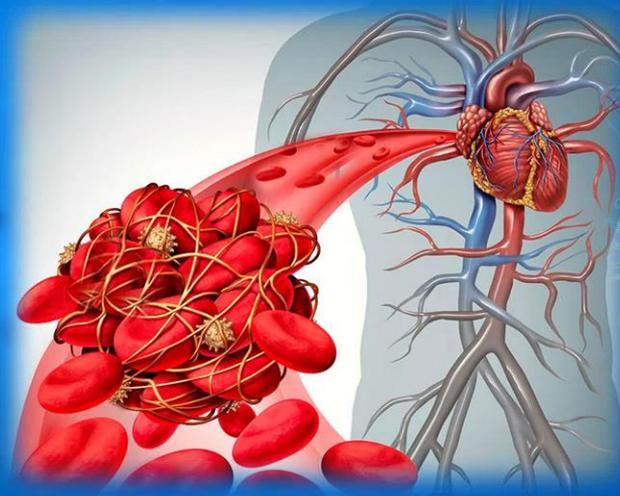
Covid-19 Коагулопатии

Кумулятивная частота тромботических осложнений колеблется от 21 до 31 %. Факторами риска тромбозов являются пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз и высокая концентрация **D-димера** в плазме.

Дифференциальный диагноз коронавирус-индуцированной коагулопатии следует проводить с ДВС-синдромом, сепсис-индуцированной коагулопатией, антифосфолипидным, гемофагоцитарным синдромами, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Covid-19 Артериальные и венозные тромбозы:

- ВТЭО
- ТЭЛА
- ТГВ
- Тромбоз легочной артерии
- Инфаркт миокарда
- Ишемический инфаркт головного мозга



Covid-19

Кумулятивная частота ВТЭО:

Когортное одноцентровое исследование (Нидерланды)

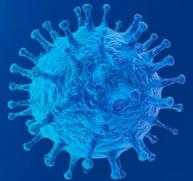
в ОРИТ: **26-59%** (в зависимости от срока наблюдения от 7 до 21 дня)

в отделении: **5,8-9,2%**

всего: **16-42%**

У госпитализированных пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении инфекции, становится необходимым систематический мониторинг параметров гемостаза.

Утяжеление тромбоцитопении, повышение концентрации D-димера, удлинение ПТВ и утяжеление гипофибриногенемии могут указывать на развитие ДВС.



В исследовании, проведенном в Китае, повышенная концентрация **D-димера** была обнаружена у 260 из 560 (46 %) пациентов с COVID-19.

В ретроспективном когортном исследовании пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации китайские авторы обнаружили, что концентрация **D-димера** >1 мг/л при поступлении в больницу была связана с 18-кратным увеличением риска смерти (95 % ДИ: 2,6–128,6; $p=0,0033$).



Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020

При прогрессировании коагулопатии:

- возникает тромбоцитопения
- продолжает увеличиваться концентрация D-димера
- увеличивается количество полимеризованного фибрина во внутри- и внесосудистом пространстве
- возникает гипофибриногенемия
- удлиняется протромбиновое время
- возникает дефицит факторов свертывания

Характеристика COVID-19-ассоциированной коагулопатии

Лабораторные показатели:

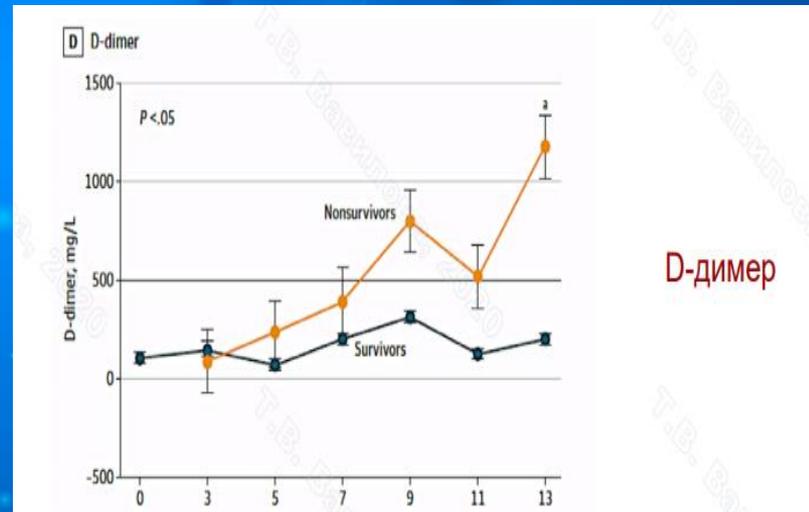
- повышенная концентрация D-димера
- изначально повышенная концентрация фибриногена, которая может снизиться в случае прогрессирования COVID-19
- минимальное удлинение ПТВ и АЧТВ
- изначально нормальное число тромбоцитов или незначительная тромбоцитопения, которая может усилиться в случае прогрессирования COVID-19.

Характеристика COVID-19-ассоциированной коагулопатии

- Коагулопатия нарастает вместе с тяжестью клинического течения COVID-19.
- Существенно увеличенная концентрация D-димера на момент поступления в больницу может указывать на повышенный риск смерти больного COVID-19.
- Нарастание концентрации D-димера в плазме крови во время госпитализации может предвещать возникновение острого ДВС и полиорганной недостаточности.

У пациентов с летальным исходом, по сравнению с выжившими пациентами, наблюдались:

- более выраженная лимфопения,
- более высокие показатели количества лейкоцитов и нейтрофилов,
- более высокие концентрации показателя D-димера,
- более высокие показатели мочевины крови и креатинина (ассоциированное ОПП).



Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020

Больные с тяжелым течением COVID-19 имеют высокий риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), поэтому каждого госпитализированного пациента с COVID-19 необходимо наблюдать на предмет появления тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).



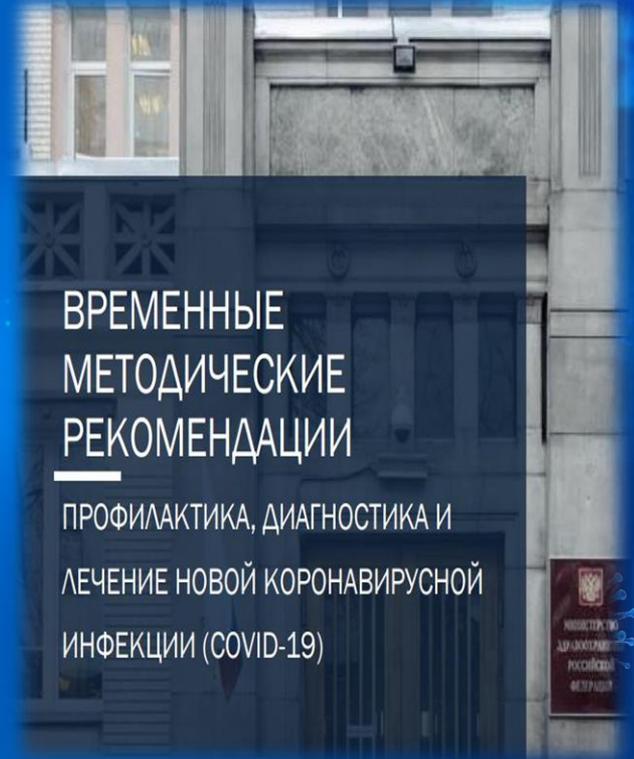
Быстрый доступ к визуализирующим исследованиям, то есть УЗИ вен нижних конечностей и компьютерной томографии с визуализацией сосудов, играет значительную роль в уходе за больными COVID-19.



ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Объем, сроки и кратность лабораторных исследований зависят от степени тяжести заболевания. Легкое течение заболевания с наблюдением пациента в амбулаторных условиях не требует дополнительных лабораторных исследований. В случае госпитализации по поводу среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения необходимо выполнить следующие исследования:

- Общий (клинический) анализ крови,
- Биохимический анализ крови,
- С-реактивный белок (СРБ),
- Коагулограмма в объеме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, **Д-димер** (количественным методом).



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: Д-димер не позднее 24 часов от поступления Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген, Д-димер) – не реже 2 раза в неделю, далее по показаниям	Контроль гемостаза: Д-димер при поступлении в ОРИТ Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген) ежедневно; Д-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

Методические рекомендации International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)



У пациентов с выраженным повышением уровня D-димера (в 3-4 и более раз) рекомендуется рассмотреть вопрос о госпитализации даже при отсутствии тяжелой симптоматики.

Умеренное удлинение ПВ (сек.) при поступлении было отмечено у пациентов, которым требовалась поддержка отделений интенсивной терапии.

Наличие у пациентов тромбоцитопении при поступлении может являться прогностическим критерием.

Всем пациентам поступающим в ЛПУ с COVID-19, рекомендуется измерять D-димер, ПВ и количество тромбоцитов (в порядке убывания значимости).

Пациентам, для которых принято решение о госпитализации, при определении прогноза течения COVID-19 может быть полезен мониторинг ПВ, D-димера, количества тромбоцитов и уровня фибриногена.



У каждого больного COVID-19, который нуждается в госпитализации, необходимо контролировать:

- протромбиновое время (ПТВ)
- концентрацию **D**-димера
- концентрацию фибриногена
- количество тромбоцитов



Повышение концентрации D-димера коррелирует с более высокой летальностью, а быстро нарастающая гипофибриногенемия предвещает развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

При этом следует помнить, что отклонения в результатах лабораторных исследований, отвечающих критериям ДВС, могут быть следствием других причин, отличных от инфицирования SARS-CoV-2 (напр. бактериальной суперинфекции или тяжелого сопутствующего заболевания).

Клинический пример №1

Мужчина: 52 года.

Начало заболевания: 11.10.2020

КТ ОГК : 12.10.2020- 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-1 (амбулаторное лечение – назначение антибиотикотерапии, симптоматической терапии)

КТ ОГК – 20.10.2020: 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-2-3, отрицательная клиническая картина- (госпитализация)

20.10.2020 – госпитализация в стационар.

Лабораторные показатели: 21.10.2020:

- АЧТВ 19,7 с;
- Фибриноген – 10,1 г\л;
- ПВ – 13,8 с ;
- МНО – 1,19;
- D -димер- 449 нг\мл (N 0-450 нг\мл).

Проводимая терапия: ГКС, терапия моноклональными антителами, противовоспалительная, симптоматическая терапия.

Лабораторные показатели: 26.10.2020:

- АЧТВ 32,7 с;
- Фибриноген – 4,7 г\л;
- ПВ – 10,9 с ;
- МНО – 0,95;
- D -димер- не проводилось.

На фоне положительной динамики выписывается из стационара – 28.10.2020. (антикоагулянтная терапия не назначена).

УЗД вен нижних конечностей (амбулаторно) 03.11.2020: тромбоз левой икроножной вены с признаками реканализации (тромб – протяженностью 23 мм) - амбулаторно назначены ПОАК (ривароксабан).

Клинический пример №1

08.11.2020 – «кровохарканье» - по каналу СМП – госпитализирован в приемное отделение:
КТ ОГК 08.11.2020: 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-2.

УЗД вен нижних конечностей 08.11.2020: УЗ – признаки тромбоза ЗББВ слева, суральных вен.

Из лабораторных анализов выполнено: КАК, коагулограмма не выполнялась! Отпущен домой.

09.11.2020 – с отрицательной динамикой - госпитализация.

Лабораторные показатели:10.11.2020:

- АЧТВ 24,5 с;

- Фибриноген – 7,4 г/л;

- ТВ – 18,0 с ;

- МНО – 0,97;

- D -димер- 1469 нг\мл (N 0-550 нг\мл)

- СРБ- 165,75 мг\л

УЗД вен нижних конечностей 14.11.2020: ЭХО- признаки тромбоза ЗББВ, МБВ, БПВ левой н\к.

Проводимая терапия: гепаринотерапия, противовоспалительная, симптоматическая терапия, оксигенотерапия.

Лабораторные показатели:13.11.2020:

- АЧТВ 19,7 с;

- МНО – 1,0;

- D -димер- 1296 нг\мл (N 0-550 нг\мл)

- СРБ- 19,64 мг\л

Выписан : 14.11.2020 с положительной динамикой, рекомендовано амбулаторно ПОАК (ривароксабан).

Лабораторные показатели (амбулаторно)

30.11.2020:

- ТВ – 20,3 с ;

- ПВ – 11,1 с;

- МНО – 0,96;

- D -димер- 0,24 мг\л (N 0,00-0,26 мг\л)

УЗД вен нижних конечностей 11.12.2020:

посттромботическая болезнь вен н\к (глубоких вен левой н\к ЗББВ, МББВ) в стадии реканализации.

УЗД вен нижних конечностей 19.01.2021: ПТФБ ЗББВ слева- стадия реканализации.

Клинический пример №2

Мужчина: 57 лет.

Начало заболевания: 18.07.2020

КТ ОГК : 21.07.2020- 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-1 (амбулаторное лечение – назначение антибиотикотерапии, противовирусная терапия, симптоматической терапии)

25.07.2020: ПЦР «положительный»

26.07.2020 – госпитализация в стационар. (на фоне отрицательной клинической картины)

КТ ОГК : 26.07.2020- 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-1-2 (отрицательная динамика)

Лабораторные показатели:26.07.2020:

- АЧТВ 28,6 с;

- фибриноген – 4,96 г\л;

- ПВ – 16,9 с ;

- МНО – 1,46;

- D -димер- 627 нг\мл (N 0-550 нг\мл)

УЗД вен нижних конечностей 27.07.2020: ЭХО – признаков тромбооклюзивного поражения подкожных и глубоких вен н\к не выявлено.

Проводимая терапия: гепаринотерапия, противовоспалительная, симптоматическая терапия, оксигенотерапия.

Лабораторные показатели:01.08.2020:

- АЧТВ 28,7 с;

- Фибриноген – 6,51 г\л;

- ТВ – 12,9 с ;

- МНО – 1,12;

- D -димер- 454 нг\мл (N 0-550 нг\мл)

КТ ОГК 02.08.2020- 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-1 (положительная динамика)

Выписан : 05.08.2020 с положительной динамикой, рекомендовано амбулаторно ПОАК (апиксабан).

Контроль коагулограммы амбулаторное не проводился.

Клинический пример №3

Женщина: 62 года.

Начало заболевания: 06.06.2020

КТ ОГК 07.06.2020 – КТО.

В клинической картине преобладали симптомы со стороны ЖКТ.

КТ ОГК 15.06.2020: 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-3

15.06.2020 – госпитализация в стационар (на фоне отрицательной динамики)

Лабораторные показатели: 16.06.2020:

- АЧТВ 29,8 с;

- Фибриноген – 6,51 г\л;

- ТВ – 13,1 с ;

- ПВ – 12,7 с;

- МНО – 1,11;

- D -димер- 323нг\мл (N 0-243 нг\мл)

Проводимая терапия: гепаринотерапия, антибактериальная терапия, противовоспалительная, симптоматическая терапия.

КТ ОГК 23.06.2020: 2х сторонняя полисегментарная вирусная пневмония. КТ-2 (положительная динамика).

Выписана : 29.06.2020 с положительной динамикой, рекомендовано амбулаторно ПОАК (апиксабан).

Контроль коагулограммы амбулаторное не проводился.

Клинический пример №4

Женщина: 57 лет.

Госпитализированна с Ds: Коронавирусная инфекция Covid-19, подтвержденная, тяжелая форма. Внебольничная 2х сторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. ДН 3

Сопутствующая патология: ИБС, ГБ, СД 2 типа.

Динамическое изменение АЧТВ:

102,1

45,8

54,1

60,5

88,9

Получала лечение в условиях ОРИТ с 19.01.2021.

гепаринотерапия, антибиотикотерапия,
противовоспалительная, НИВЛ.

С положительной динамикой переведена в отделение
31.01.2021

Выписана: 15.02.2021 в удовлетворительном состоянии.

74,2

36,6

34,5



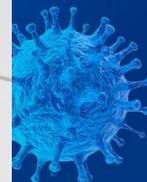
Высокие технологии



Высокие технологии



Известный
надежный
разработчик и производитель
коагулометров



Примеры ЛПУ - лаборатории которые перешли с полу-автоматизированного на автоматизированный режим работы (работают с Covid – 19)

- ФГБУЗ «МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ЧАСТЬ № 152 ФМБА»
- ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России
- ОБУЗ «Курская городская больница №6»
- КОГБУЗ "Инфекционная клиническая больница"





Будьте здоровы!

