

**Баланс эффективности и безопасности
антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19
(разбор двух историй болезни)**

Пациент М., 57 лет

Заключительный диагноз: Подтвержденная новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя внебольничная вирусно-бактериальная пневмония тяжелой степени. Дыхательная недостаточность 2-3 степени. Забрюшинная гематома левой подвздошной области, сдавливающая левый мочеточник. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Электромеханическая диссоциация, асистолия, реанимационные мероприятия.

Жалобы при поступлении

- Повышение температуры тела до 38,7
- Сухой кашель
- Одышка
- Ощущение сдавленности в грудной клетке
- Резкая слабость

Анамнез и с-сосудистые факторы риска

- **Ожирение** рост: 190 см вес 135 кг (ИМТ = 37 кг/м²)
- **Указание** в анамнезе на эпизоды повышения артериального давления до 160/90 мм рт ст. Гипотензивную терапию не получал.

Больной М, 57 лет

Госпитализация в COVID-центр

- Лихорадка 38,7
- Сухой кашель
- Одышка, ЧДД = 24 в 1 мин
- Резкая слабость
- SpO2 = 80% (9л O2)
- NEWS = 8 баллов

18.04

**Контакт по
COVID ?**

**Лихорадка
КТ-4**



МСКТ грудной клетки при поступлении



КТ-признаки обширных двусторонних полисегментарных инфильтративных изменений легких (высокая вероятность COVID-19 пневмонии). В соответствии с приказом 373 ДЗМ, вышеописанные изменения соответствуют критической степени тяжести поражения (КТ-4).

Дата	18.04
SpO2	80%
t	39C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	8 баллов



Перевод в БИН

Дата	18.04
Лейк	15,8
Нейтр	13,1
Нь	16,26
Эритр	5,51
Ptl	232
Д-димер	-
СРБ	-
Прокаль-цитонин	0,23
Ферритин	-
ИЛ-6	-
ЛДГ	823
Анализ мочи	Микрогематурия 7500/мкл



Показатели острой фазы воспаления и коагулограммы и исходно не определялись

Стартовая терапия в связи с COVID

• Эноксапарин	80 мг 1 р в сут (промежуточная доза с учетом ожирения)
• Калетра (Ритонавир / Лопинавир)	200мг + 50 мг 2 таб х 2 р
• Цефоперазон + Сульбактам	1г+1г в\в 2 р
• Азитромицин	500 мг 1 р
• Гидроксихлорохин	400 → 200 мг 2 р

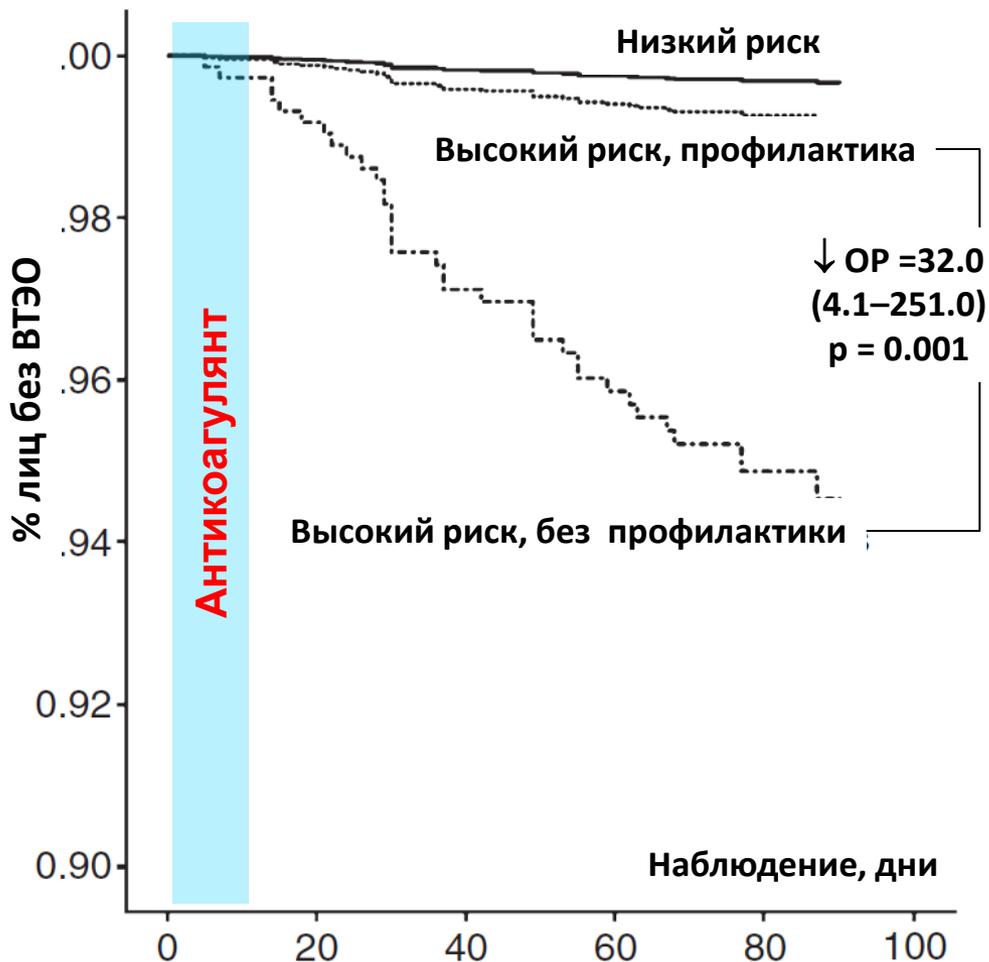
PADUA: одна из шкал оценки риска ВТЭО у госпитализированных терапевтических больных

Фактор риска	Балл
Активный рак (Mts или химио/радиотерапия < 6 мес. назад)	3
Предшествующий эпизод ВТЭО (кроме поверхностных вен)	3
X Ограничение подвижности (постельный режим с выходом в туалет > 3 дней)	3
Известная тромбофилия (Лейден, протромбин, Протеины S и C, АФС)	3
Недавняя травма или операция (< 1 месяца назад)	3
Пожилой возраст (≥ 70 лет)	2
X Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Острый ИМ / ишемический инсульт	1
X Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
X Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Текущая гормональная терапия	1
«Высокий риск»	Σ ≥ 4 баллов

Сумма = 6 баллов

Эффективность профилактики ВТЭО у госпитализированных терапевтических больных

PADUA: эффективность профилактики



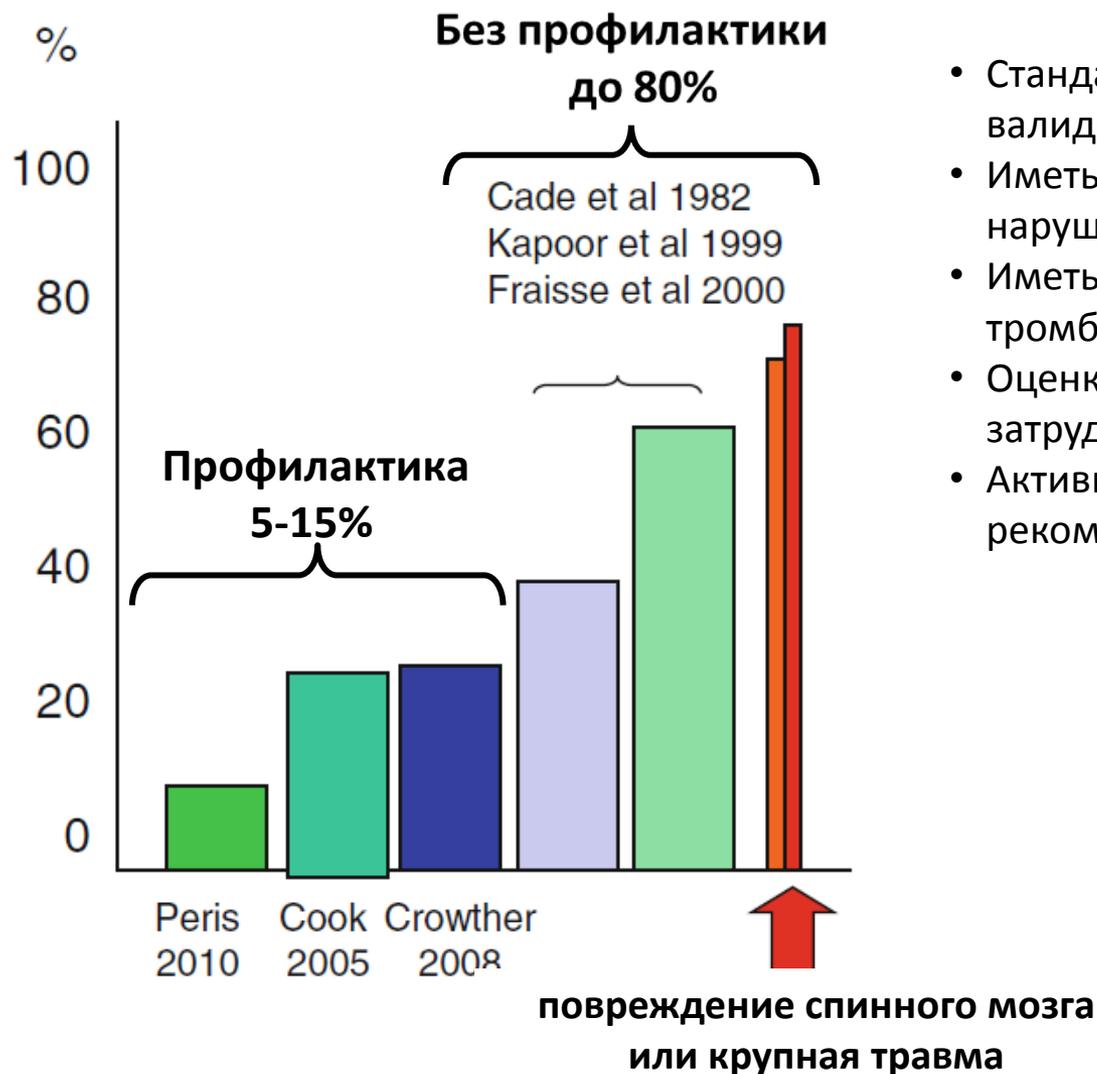
Рекомендации:

- Используются низкие дозы парентеральных антикоагулянтов:
 - НФГ 5.000 МЕ 2-3 раза в сут
 - Эноксапарин 40 мг/сут
 - Далтепарин 5000 МЕ/сут
 - Надропарин 0,4 мл (вес < 70 кг) и 0,6 мл (вес > 70 кг)
 - Фондапаринукс 2,5 мг/сут
- Продолжительность лечения: \approx 5–14 (21?) суток (до восстановления двигательной активности / выписки)
- При высоком риске кровотечения: использовать механические способы профилактики

ACCP 2012 г: Chest 2012;141:e195S-e226S

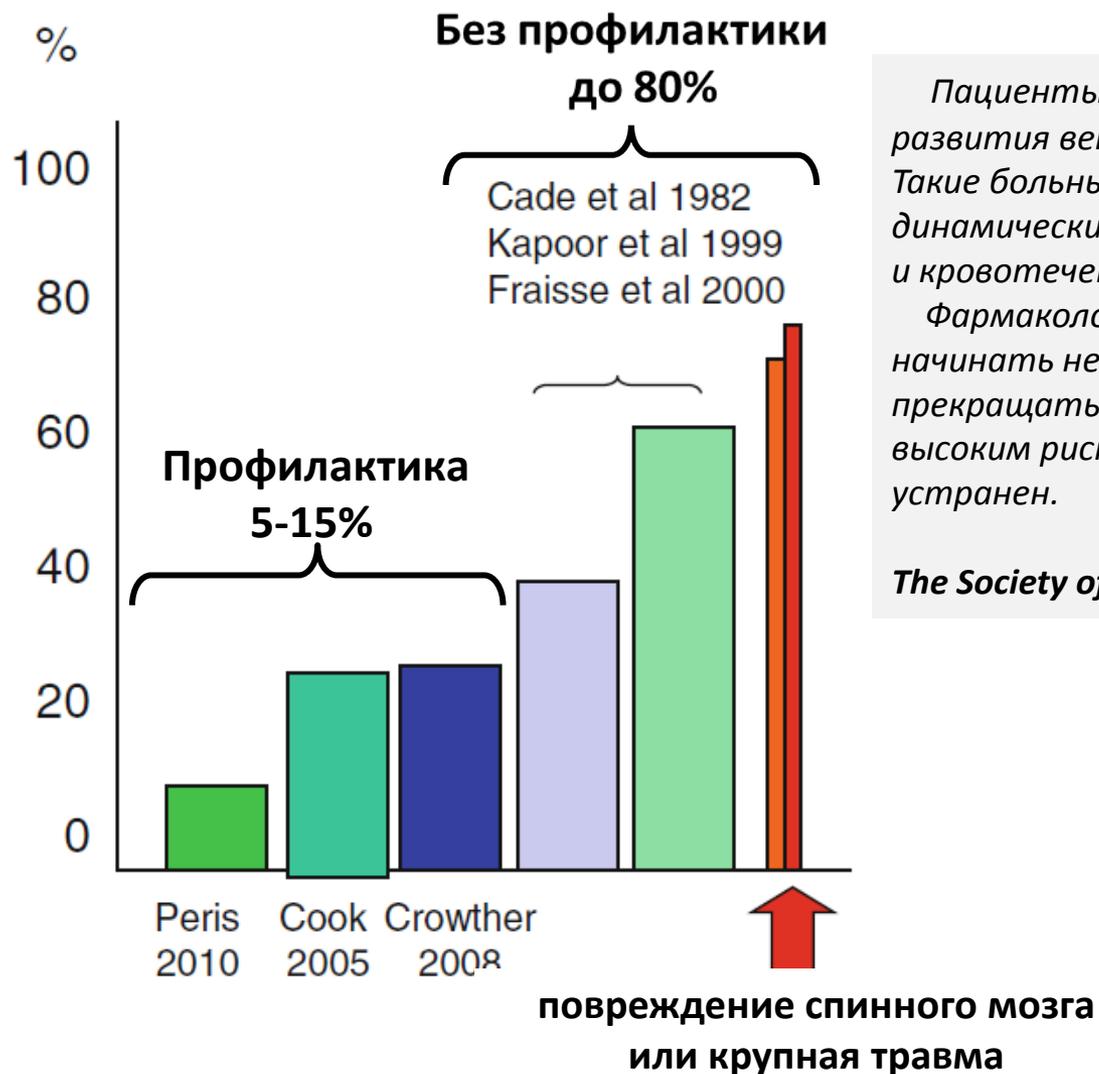
Ассоц. Флебологов РФ: Флебология, 2015 г

ВТЭО у больных, находящихся в палатах реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ)



- Стандартные шкалы риска не валидизированы на больных ПРИТ
- Иметь в виду специфические ФР (ИВЛ, шок, нарушение функции почек, сепсис и тд)
- Иметь в виду быструю динамику ФР тромбозов и кровотечений
- Оценка клинических проявлений ВТЭО затруднена
- Активный скрининг ВТЭО в условиях ПРИТ не рекомендован

VTЭО у больных, находящихся в палатах реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ)



Пациенты, находящиеся в ПРИТ имеют высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений. Такие больные характеризуются быстрыми динамическими изменениями рисков как тромбозов, так и кровотечений.

Фармакологическую профилактику VTЭО следует начинать немедленно при поступлении в ПРИТ и прекращать только у тех немногих пациентов с очень высоким риском кровотечения, пока риск не будет устранен.

The Society of Critical Care Medicine's Privacy Statement

Приложение 9

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

+

Препарат	Профилактическая доза	Промежуточная доза	Лечебная доза
<u>Нефракционированный гепарин</u>	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут.	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут.	В/в <u>инфузия</u> оптимально под контролем анти-Ха активности (АЧТВ может повышаться при COVID-19, поэтому может быть ненадежным). Начальная доза при венозных тромбозомболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и <u>инфузия</u> с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч.
<u>Далтепарин*</u>	Подкожно 5000 МЕ 1 раз/сут.	Подкожно 5000 МЕ 2 раза/сут.**	Подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут.
<u>Надропарин кальция*</u>	Подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела ≤70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела >70 кг.	Подкожно 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут.**	Подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут.
<u>Эноксапарин натрия*</u>	Подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз/сут.	Подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут.**	Подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут, при клиренсе <u>креатинина</u> 15-30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
<u>Фондапаринукс натрия*</u>	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут.		<i>Лечение венозных тромбозомболических осложнений:</i> 5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.

Примечания:

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

** единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет.

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

Профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов

	НФГ	Эноксапарин	Фондапаринукс
Стандартная доза	5000 МЕ п/к каждые 12 часов	40 мг п/к каждые 24 часа	2,5 мг п/к каждые 24 часа
Модификация при почечной недостаточности	не требуется	CrCl 15-29 мл/мин 30 мг п/к каждые 24 часа CrCl < 15 мл/мин или диализ Не рекомендовано	CrCl < 30 мл/мин или диализ Не рекомендовано
		нежелательно использовать у больных с быстро меняющейся функцией почек	
Ожирение ИМТ > 40 кг/м ² , вес > 120 кг	Вес: 120-150 кг 5000 МЕ п/к каждые 8 часов Вес > 150 кг 7500 МЕ п/к каждые 8 часов	CrCl ≥ 30 мл/мин 40 мг п/к каждые 12 часов (60 мг каждые 12 час при ИМТ > 50 кг/м ²) CrCl < 30 мл/мин или диализ 40 мг каждые 24 часа + консультация клин фармаколога	Нет данных
Низкий вес < 50 кг	2500 – 5000 МЕ п/к каждые 12 часов	30 мг каждые 12 часов	Нет данных
Мониторинг	При дисфункции органов, экстремально высоким и низким весе, высоком риске кровотечений рассмотреть определение анти-X ф активности		

Дата	18.04
SpO2	80%
t	39C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	8 баллов

Дата	22.04
SpO2	90%
t	37,1C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	5 баллов



Дата	18.04	22.04
Лейк	15,8	24,5
Нейтр	13,1	19,1
Нь	16,26	17,02
Эритро	5,51	5,69
Ptl	232	319
Д-димер	-	-
СРБ	-	214,1
Прокаль-цитонин	0,23	0,17
Ферритин	-	2 937,00
ИЛ-6	-	-
ЛДГ	823	792
Анализ мочи	Микрогематурия 7500/мкл	Микрогематурия 4280/мкл



Показатели коагулограммы отсутствуют
Цитокиновый шторм ?

Гипервоспалительный синдром при COVID – возможные критерии

Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study



Brandon J Webb, Ithan D Peltan, Paul Jensen, Daanish Hoda, Bradley Hunter, Aaron Silver, Nathan Star, Whitney Buckel, Nancy Grisel, Erika Hummel, Gregory Snow, Dave Morris, Eddie Stenehjem, Rajendu Srivastava, Samuel M Brown

Лихорадка + →

Fever

- Defined as a temperature of more than 38.0°C

Активация макрофагов? →

Macrophage activation

- Defined as a ferritin concentration of 700 µg/L or more*

Гематологические нарушения - →

Haematological dysfunction

- Defined as a neutrophil to lymphocyte ratio of 10 or more, or both haemoglobin concentration of 9.2 g/dL or less and platelet count of 110×10^9 cells per L or less

Коагулопатия ? →

Coagulopathy

- Defined as a D-dimer concentration of 1.5 µg/mL or more

Повреждение печени и легких + →

Hepatic injury

- Defined as a lactate dehydrogenase concentration of 400 U/L or more, or an aspartate aminotransferase concentration of 100 U/L or more

Цитокинемия + →

Cytokinaemia

- Defined as an interleukin-6 concentration of 15 pg/mL or more†, or a triglyceride concentration of 150 mg/dL or more‡, or a CRP§ concentration of 15 mg/dL or more¶

www.thelancet.com/rheumatology Published online September 29, 2020

[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X)

Дата	18.04
SpO2	80%
t	39C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	8 баллов

Дата	22.04
SpO2	90%
t	37,1C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	5 баллов

Дата	27.04
SpO2	92%
t	37,1 C
ЧДД	20 в 1 мин
NEWS	3 баллов



НМГ

Дата	18.04	22.04	27.04
Лейк	15,8	24,5	14,9
Нейтр	13,1	19,1	13,0
Нь	16,26	17,02	15,06
Эритр	5,51	5,69	5,19
Ptl	232	319	293
Д-димер	-	-	-
СРБ	-	214,1	156
Прокаль-цитонин	0,23	0,17	-
Ферритин	-	2 937,00	6395,0
ИЛ-6	-	-	4,5
ЛДГ	823	792	637
Анализ мочи	Микрогематурия 7500/мкл	Микрогематурия 4280/мкл	Микрогематурия 4280/мкл

Показатели коагулограммы отсутствуют
Основания для увеличения дозы ?

Дата	18.04
SpO2	80%
t	39C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	8 баллов

Дата	22.04
SpO2	90%
t	37,1C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	5 баллов

Дата	27.04
SpO2	92%
t	37,1 C
ЧДД	20 в 1 мин
NEWS	3 баллов

Перевод в отделение

- температура тела 36,6
- SpO2 = 77% (94% 18 л О2)
- NEWS = 7 балла
- КТ -4



НМГ

Промежуточная доза эноксапарин
80 мг 1 р в сут

Увеличение дозы
80 мг 2 р в сут

Лечебная доза
120 мг 2 раза в сут

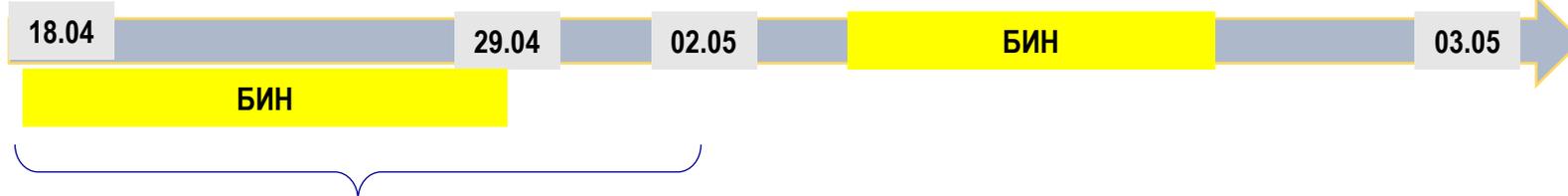
Дата	18.04	22.04	27.04	29.04
Лейк	15,8	24,5	14,9	11,1
Нейтр	13,1	19,1	13,0	9,1
Нв	16,26	17,02	15,06	13,5
Эритр	5,51	5,69	5,19	4,77
Ptl	232	319	293	202
Д-димер	-	-	-	385
СРБ	-	214,1	156	24,4
Прокаль-цитонин	0,23	0,17	-	0,3
Ферритин	-	2 937,00	6395,0	-
ИЛ-6	-	-	4,5	-
ЛДГ	823	792	637	407
Анализ мочи	Микрогематурия 7500/мкл	Микрогематурия 4280/мкл	Микрогематурия 4280/мкл	«мясные помои»

Ухудшение на 4-е сутки после перевода из ПРИТ (терапия НМГ 14 дней)

Ухудшение состояния

- Боль в левой половине живота (НПВС, трамал)
- УЗИ - гидронефроз слева?
- Анемия Hb = 8,7 (падение на 5 г/дл)

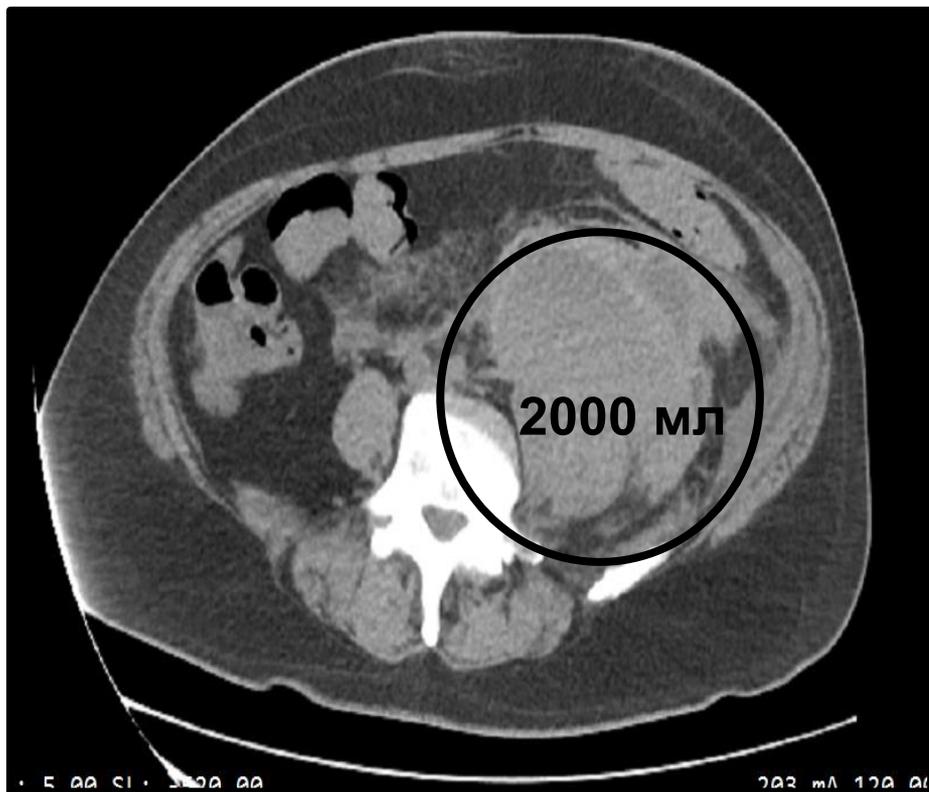
Госпитализация в
НМИЦК



Терапия НМГ – 14 дней

МСКТ органов брюшной полости

02.05.2020



*Забрюшинно, в левой подвздошной области определяется осумкованная, преимущественно жидкостная, структура неоднородной плотности, с выраженными инфильтративными изменениями забрюшинной клетчатки и тяжистыми уплотнениями, подпаянными к почечной фасции, приблизительными размерами **7,8 x12,5x13,5 см - гематома**. Описанная структура плотно (без жировой прослойки) прилежит к увеличенной в объеме (за счет имбибиции) левой поясничной мышце, поперечный размер которой 5,9 см. Вышеуказанная структура **сдавливает левый мочеточник**, нижняя и средняя треть которого не визуализируются, верхняя треть - расширена до 1,2 см. Также отмечается расширение ЧЛС левой почки, диаметр лоханки до 3,4 см.*

Заключение: КТ-картина забрюшинной гематомы слева. Расширение ЧЛС левой почки и левого мочеточника. Конкремент левой почки. Киста правой почки. Конкремент желчного пузыря. Мелкий конкремент мочевого пузыря.

Ухудшение на 4-е сутки перевода из БИН (терапия НМГ 14 дней)

2.05.20

23.42 - Согласован перевод в 15 ГКБ

Госпитализация в
НМИЦК



18.04

29.04

02.05

БИН

03.05

БИН

Терапия НМГ – 14 дней

МСКТ

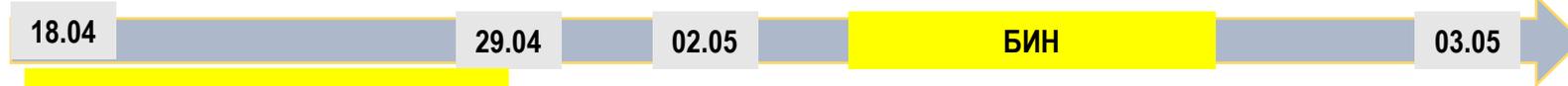
- забрюшинная гематома

Ухудшение на 4-е сутки перевода из БИН (терапия НМГ 14 дней)

3.05.20

01.00 – ↓sP02, сопор, перевод на ИВЛ,
01.15 – электромеханическая диссоциация
01.45 – констатирована смерть

Госпитализация в
НМИЦК



БИН

Терапия НМГ – 14 дней

МСКТ

- забрюшинная гематома

Больная Б, 44 года

Диагноз:

Подтвержденная новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя внебольничная вирусно-бактериальная пневмония тяжелой степени. Дыхательная недостаточность 3 степени. Тромбоз задней большеберцовой вены слева.

Детский церебральный паралич, гемиплегическая форма. Парез правой нижней конечности. Левосторонняя амблиопия. Перелом левой нижней конечности в 2018 году.

Жалобы при поступлении

- Повышение температуры тела до: 39,0 С°
- Сухой кашель
- Одышка
- Головная боль

Анамнез и с-сосудистые факторы риска

- **Ожирение:** рост: 175 см вес 110 кг (ИМТ = 36 кг/м²)
- **Ограничение подвижности:** Детский церебральный паралич, гемиплегическая форма. Парез правой нижней конечности. Перелом левой нижней конечности в 2018 году. Левосторонняя амблиопия.
- **Артериальная гипертония** > 10 лет (достигнуты целевые значения АД на терапии лозартаном 100 мг в сут)

Больная Б, 44 года

Госпитализация в COVID-центр

- лихорадка
- сухой кашель
- одышка
- головная боль
- SpO2 = 95-97%
- NEWS = 4 балла



Контакт по COVID

Лихорадка КТ-2



Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

20.05



Дата	20.05
Лейк	16,4
Нейтр	13,9
Нь	13,98
Эритр	5,09
PtI	378
Д-димер	305
СРБ	44,5
Прокаль-цитонин	0,58
Ферритин	16,4
ИЛ-6	-
ЛДГ	260
Сифилис (ИФА)	+

PADUA: одна из шкал оценки риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных

Фактор риска	Балл
Активный рак (Mts или химио/радиотерапия < 6 мес. назад)	3
Предшествующий эпизод ВТЭО (кроме поверхностных вен)	3
× Ограничение подвижности (постельный режим с выходом в туалет > 3 дней)	3
? Известная тромбофилия (Лейден, протромбин, Протеины S и C, АФС)	3
Недавняя травма или операция (< 1 месяца назад)	3
Пожилой возраст (≥ 70 лет)	2
× Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Острый ИМ / ишемический инсульт	1
× Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
× Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Текущая гормональная терапия	1
«Высокий риск»	Σ ≥ 4 баллов

Сумма 6 (7?) баллов

Стартовая терапия в связи с COVID

• Эноксапарин	40 мг 1 р в сут
• Азитромицин	500 мг 1 р
• Гидроксихлорохин	400 мг → 200 мг х 2 р

Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов



Тоцилизумаб 400 мг

Дата	20.05	22.05
Лейк	16,4	11,4
Нейтр	13,9	9,7
Нь	13,98	12,1
Эритр	5,09	4,48
PltI	378	313
Д-димер	305	-
СРБ	44,5	103,3
Прокаль-цитонин	-	0,58
Ферритин	16,4	-
ИЛ-6	-	-
ЛДГ	260	-
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл

Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38C
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6C
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Ухудшение состояния

- ↑↑ одышка
- SpO2 = 45-50%
- ТЭЛА/ пневмоторакс ???



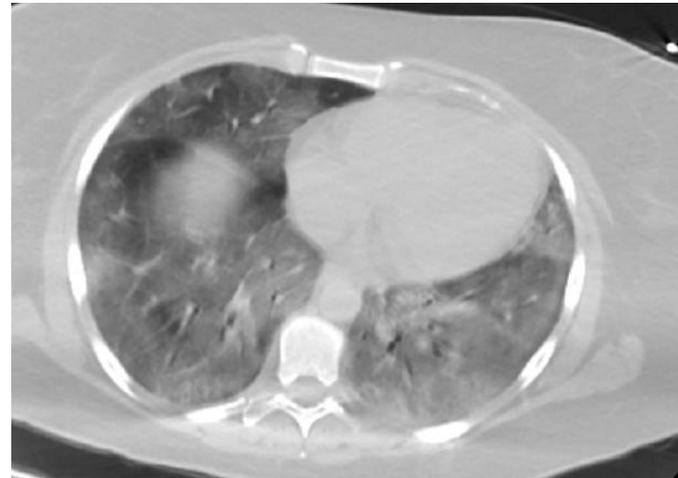
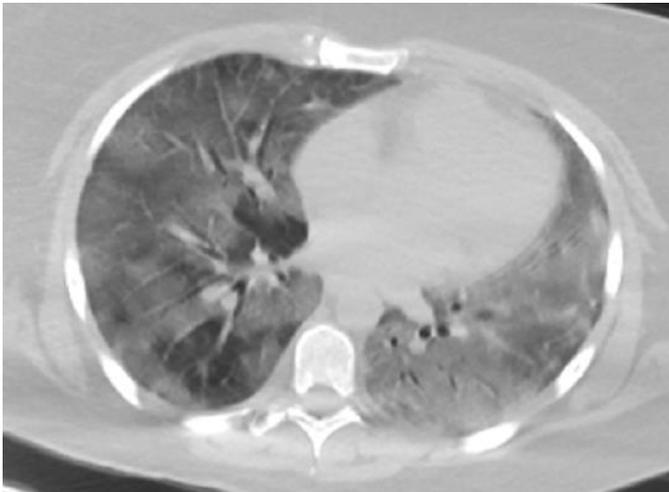
Тоцилизумаб 400 мг

Дата	20.05	22.05
Лейк	16,4	11,4
Нейтр	13,9	9,7
Нв	13,98	12,1
Эритр	5,09	4,48
PltI	378	313
Д-димер	305	-
СРБ	44,5	103,3
Прокаль-цитонин	-	0,58
Ферритин	16,4	-
ИЛ-6	-	-
ЛДГ	260	-
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл

МСКТ – от 25.05.20



Отрицательная динамика в плане КТ-картины вирусной пневмонии без четких зон консолидаций, затемнения по типу "матового стекла" с площадью поражения около 90%, КТ-4. Данных за пневмоторакс, ТЭЛА нет.



Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Дистресс-синдром

- ↑↑ одышка
- SpO2 = 45-50%



Тоцилизумаб 400 мг

Дата	20.05	22.05	25.05
Лейк	16,4	11,4	13,0
Нейтр	13,9	9,7	12,2
Нь	13,98	12,1	11,54
Эритр	5,09	4,48	4,22
Ptl	378	313	292
Д-димер	305	-	2 862
СРБ	44,5	103,3	7,8
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26
Ферритин	16,4	-	258
ИЛ-6	-	-	2 641
ЛДГ	260	-	1 025
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл	

Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Дистресс-синдром

- ↑↑ одышка
- SpO2 = 45-50%



Тоцилизумаб 400 мг

Дата	20.05	22.05	25.05
Лейк	16,4	11,4	13,0
Нейтр	13,9	9,7	12,2
Нь	13,98	12,1	11,54
Эритр	5,09	4,48	4,22
Ptl	378	313	292
Д-димер	305	-	2 862
СРБ	44,5	103,3	7,8
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26
Ферритин	16,4	-	258
ИЛ-6	-	-	2 641
ЛДГ	260	-	1 025
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл	

- Активация свертывания крови
- Цитокиновый шторм

Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Дистресс-синдром

- ↑↑ одышка
- SpO2 = 45-50%



Тоцилизумаб 400 мг

Дата	20.05	22.05	25.05
Лейк	16,4	11,4	13,0
Нейтр	13,9	9,7	12,2
Нь	13,98	12,1	11,54
Эритр	5,09	4,48	4,22
Ptl	378	313	292
Д-димер	305	-	2 862
СРБ	44,5	103,3	7,8
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26
Ферритин	16,4	-	258
ИЛ-6	-	-	2 641
ЛДГ	260	-	1 025
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл	

- Активация свертывания крови
- Цитокиновый шторм

Больная Б, 44 года

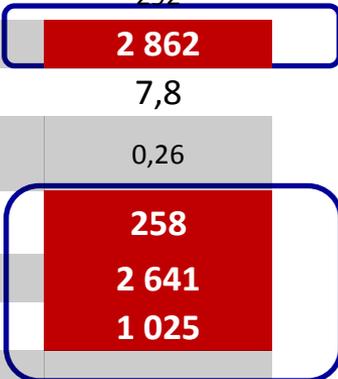
Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Дистресс-синдром
 ↑↑ одышка
 • SpO2 = 45-50%



Дата	20.05	22.05	25.05
Лейк	16,4	11,4	13,0
Нейтр	13,9	9,7	12,2
Нь	13,98	12,1	11,54
Эритр	5,09	4,48	4,22
Ptl	378	313	292
Д-димер	305	-	2 862
СРБ	44,5	103,3	7,8
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26
Ферритин	16,4	-	258
ИЛ-6	-	-	2 641
ЛДГ	260	-	1 025
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл	



- Активация свертывания крови
 - Цитокиновый шторм

Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Дисстресс-синдром

- ↑↑ одышка
- SpO2 = 45-50%



Дата	20.05	22.05	25.05	29.05
Лейк	16,4	11,4	13,0	12,1
Нейтр	13,9	9,7	12,2	9,1
Нь	13,98	12,1	11,54	11,42
Эритр	5,09	4,48	4,22	4,33
Ptl	378	313	292	307
Д-димер	305	-	2 862	7371
СРБ	44,5	103,3	7,8	5,4
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26	0,11
Ферритин	16,4	-	258	196,9
ИЛ-6	-	-	2 641	938,9
ЛДГ	260	-	1 025	918
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл		Микрогематурия 60/мкл

Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Дисстресс-синдром

- ↑↑ одышка
- SpO2 = 45-50%

Активный скрининг:
Дистальный ТГВ слева



Дата	20.05	22.05	25.05	29.05
Лейк	16,4	11,4	13,0	12,1
Нейтр	13,9	9,7	12,2	9,1
Нь	13,98	12,1	11,54	11,42
Эритр	5,09	4,48	4,22	4,33
Ptl	378	313	292	307
Д-димер	305	-	2 862	7371
СРБ	44,5	103,3	7,8	5,4
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26	0,11
Ферритин	16,4	-	258	196,9
ИЛ-6	-	-	2 641	938,9
ЛДГ	260	-	1 025	918
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл		Микрогематурия 60/мкл



ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России

ОТДЕЛЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Направление: Дуплексное сканир. вен нижних конечностей

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей

Ф.И.О. пациента	Б/	
История болезни №	ИБ - 3309	Дата рождения: 20.08.1975 Возраст: 44 Пол: Женский
Дата исследования:	29.05.2020	Отд. пациента: ПАЛ. РЕАН. И ИНТ. ТЕРАПИИ 1 А К/О
Направил:	FD	
Вид оплаты	ОМС	Вид исслед.: Диагностическое
Срочность:	Плановое	Посещ.: Первичное

ПРОТОКОЛ

При исследовании глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей выявлено:

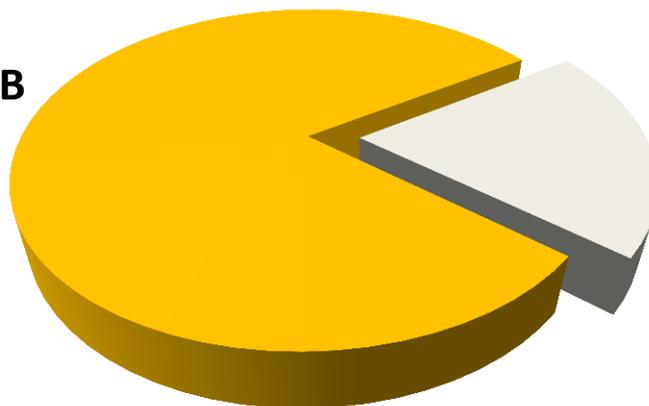
Исследование затруднено (пациент в прон-позиции).

1. БВ с обеих сторон в средней и дистальной трети и подколенные вены проходимы, без признаков тромбоза.
2. Справа глубокие и поверхностные вены голени проходимы, без признаков тромбоза.
3. Слева одна из ЗББВ в средней трети голени расширена, не сжимаема, в просвете лоцируются гомогенные средней эхогенности массы, в режиме ЦДК не окрашивается (уз-признаки обтурирующего тромбоза).

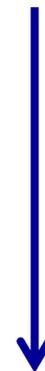
Как относиться к дистальному ТГВ? (ниже уровня подколенной артерии)

Тромбозы вен н/к (УЗДС)

80% проксимальный ТГВ



20% дистальный ТГВ



**Не менее 3 месяцев
лечения антикоагулянтами**
(все экспертные документы касаются,
прежде всего проксимального ТГВ / ТЭЛА)

**Риск проксимального ТГВ / ТЭЛА ?
Необходимость терапии ?
Выбор дозы АК?**

Исходы антикоагулянтной терапии дистального ТГВ*

(плацебо-контролируемое исследование CACTUS)

Исходы за 42 дня	Therapeutic nadroparin (N = 122)	Placebo (N = 130)	Absolute risk difference, %, (95% CI)	p value
Проксимальный ТГВ / ТЭЛА day 42	4 (3.3%)	7 (5.4%)	-2.1 (-7.8 to +3.5)	0.54
Proximal DVT	2 (1.6%)	7 (5.4%)	-	-
Pulmonary embolism	2 (1.6%)	0 (0.0%)	-	-
Крупные / значимые кровотечения non-major clinically relevant bleeding	5 (4.1%)	0 (0.0%)	+4.1 (+0.4 to +9.2)	0.03
Major bleeding	1 (0.8%)	0 (0.0%)	-	-
Non-major clinically relevant bleeding	4 (3.3%)	0 (0.0%)	-	-

* Включались больные с ТГВ низкого риска – без онкологии и проксимального ТГВ в анамнезе

Назначение антикоагулянтов* при дистальном ТГВ исходя из сопутствующих ФР (АССР 2016 г)

Факторы риска, определяющие потребность в лечении

(1) Повышение уровня Д-димера

(2) Распространенный тромбоз

(напр., >5 см протяженностью, >7 мм в диаметре, вовлечение нескольких вен)

(1) Локализация близкая к проксимальным венам

(2) Нет провоцирующего ФР

(3) Активный рак

(4) Анамнез ВТЭО

CHEST 2016; 149(2):315-352

(5) Госпитализированный больной

* Продолжительность терапии и выбор АК, в целом, аналогичны проксимальному ТГВ / ТЭЛА

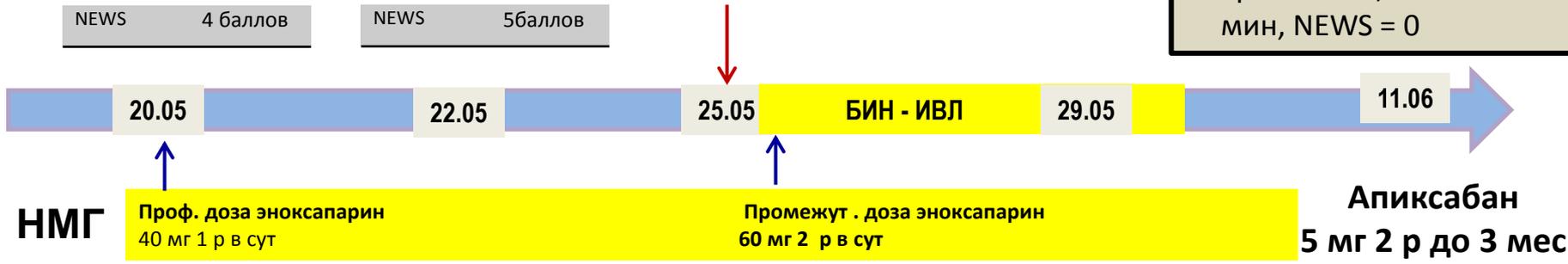
Больная Б, 44 года

Дата	20.05
SpO2	92%
t	38С
ЧДД	24 в 1 мин
NEWS	4 баллов

Дата	22.05
SpO2	92%
t	38,6С
ЧДД	22 в 1 мин
NEWS	5баллов

Перевод в отделение и дальнейшая выписка

- SpO2 = 99%, ЧСС = 18 в 1 мин, NEWS = 0



Дата	20.05	22.05	25.05	29.05	11/06
Лейк	16,4	11,4	13,0	12,1	12,6
Нейтр	13,9	9,7	12,2	9,1	9,6
Нь	13,98	12,1	11,54	11,42	11,57
Эритр	5,09	4,48	4,22	4,33	4,22
Ptl	378	313	292	307	426
Д-димер	305	-	2 862	7371	756
СРБ	44,5	103,3	7,8	5,4	0,8
Прокаль-цитонин	-	0,58	0,26	0,11	-
Ферритин	16,4	-	258	196,9	71
ИЛ-6	-	-	2 641	938,9	-
ЛДГ	260	-	1 025	918	303
Анализ мочи		Микрогематурия 106/мкл		Микрогематурия 60/мкл	Микрогематурия 250/мкл



Состояние при переводе

- Лихорадка 38,1°C
- SpO₂ – 45%
- АД – 95/60 мм рт.ст.
- Менструальное кровотечение

Респираторная поддержка

- НИВЛ через шлем:
PEEP – 10 смH₂O, P_{supp} – 4
- cmH₂O, FiO₂ – 60%→80%
- Прон-позиция в сознании

SpO₂ – 80%, ЧД – 30/мин, повышенное респираторное усилие

Медикаментозная терапия

- Тоцилизумаб 400 мг (повторно), эноксапарин – 60 мг 2 р./сут., дексаметазон – 8 мг/сут., левофлоксацин – 400 мг 2 р./сут., отмена антигипертензивных и противокашлевых препаратов, продолжен сульзонцеф и ацетилцистеин

Применение шлема для НИВЛ



Трудности антикоагулянтной терапии в ПРИТ



Протокол антикоагулянтной терапии в ПРИТ



Первоначальная тактика

Лечебная доза
эноксапарина натрия
(1 мг/кг 2 раза в сутки):
- Рутинно при тяжелом течении
COVID-19 с признаками ЦШ

Новая тактика

**Лечебная доза эноксапарина
натрия**

(1 мг/кг 2 раза в сутки):

- Классические показания
- D-димер выше 2000 нг/мл
- Цитокиновый шторм – по
решению консилиума

**Промежуточная доза
эноксапарина натрия**

(0,5 мг/кг 2 раза в сутки):

- Рутинно при тяжелом течении
COVID-19

Больная Б, 44 года эноксапарин – 60 мг 2 р./сут.



- Непротективный уровень O₂ в течение нескольких часов
- Тахипноэ 25-30 в мин
- Респираторное усилие



Неэффективность НИВЛ



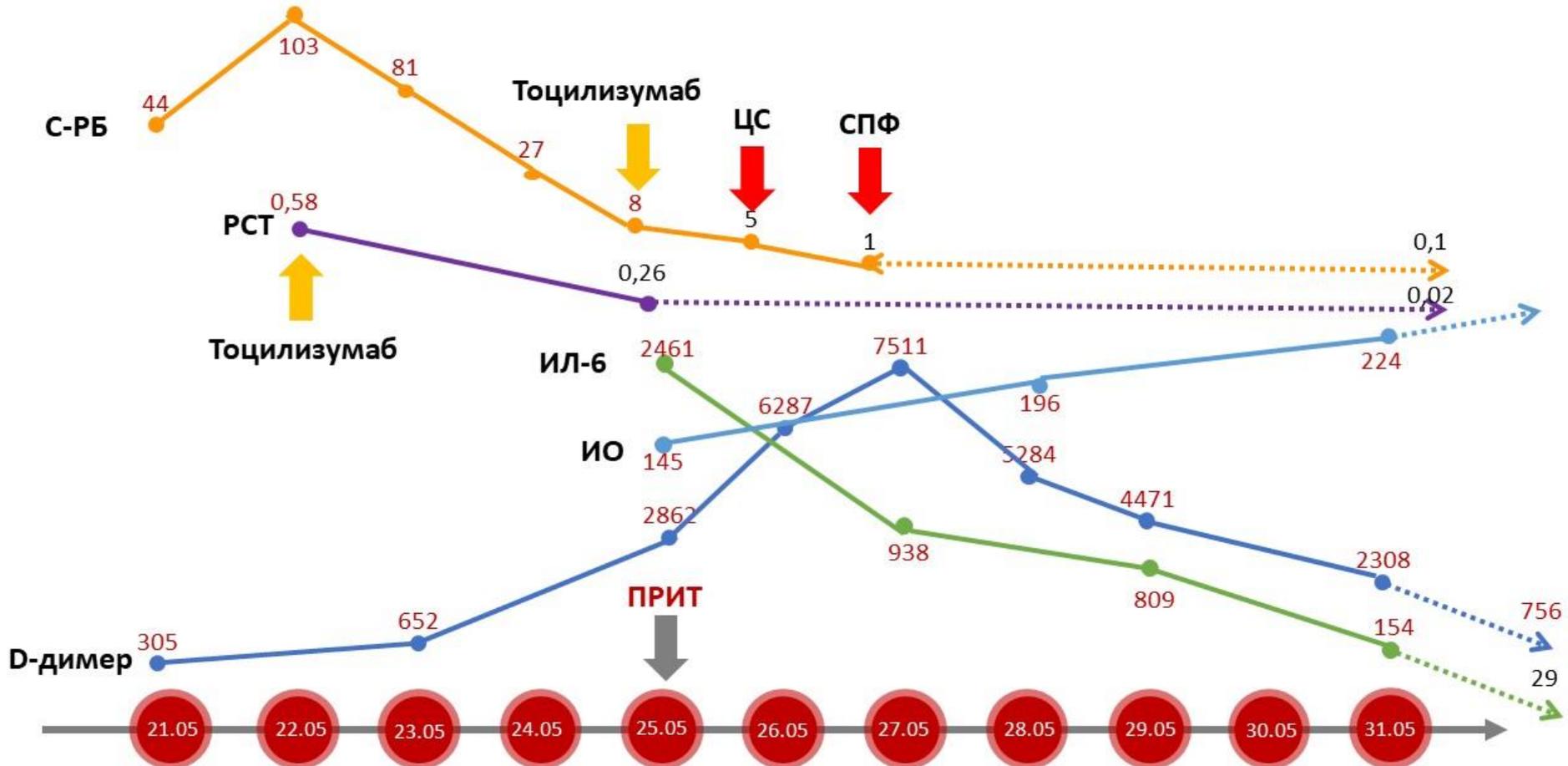
Интубация и начало инвазивной ИВЛ

- PC-CMV, PEEP 20 cmH₂O, P_{peak} 35 cmH₂O, FiO₂ 60%, V_t 300-350 мл
- Рекрутмент-маневр, прон-позиция
- Миорелаксация, седация (пропофол, фентанил)

- **КЩС и газы артериальной крови:** pH – 7,32, pCO₂ – 50 mmHg, HCO₃ – 25,8 ммоль/л, pO₂ – 80 mmHg (**ИО – 143 mmHg**), SpO₂ – 96% → **декомпенсированный респираторный ацидоз, нарушение оксигенации**

Динамика за период наблюдения

Большая Б, 44 года 



Цитокиновая гемосорбция

- **Устройства:** НА330
- **Длительность:** 2 ч
- **Объем перфузии:** 30 л
- **Поток крови:** 240 мл/мин



Селективная плазмофильтрация

- **Устройства:** Evaclo 2C
- **Длительность:** 5 ч
- **Объем фильтрации:** 10 л
- **Поток крови:** 150-180 мл/мин

Исход

Больная Б, 44 года



- Течение заболевания осложнилось развитием бактериальной пневмонии, вызванной полирезистентной **Acinetobacter baumannii** (посев от 30.05). Проведена успешная АБТ тигециклином.
- МСКТ от 03.06 – КТ-4, 85-90%, участки консолидации – естественное течение заболевания
- На 11-е сутки пребывания в ПРИТ пациентка была экстубирована.
- На 18-е сутки пребывания в ПРИТ была выписана под амбулаторное наблюдение.

Рекомендации при выписке:

- Апиксабан 5 мг 2 р./сут. 8 недель, в дальнейшем отмена.
 - Бисопролол 2,5 2 р./сут.

После завершения приема апиксабана проведение УЗДГ вен нижних конечностей.

Проведение контрольной КТ легких через 2 месяца.





COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation

Jean M. Connors¹ and Jerrold H. Levy²⁻⁴

Некоторые практические замечания

- При госпитализации рекомендуется определить **D-димер, протромбиновое время и АЧТВ, фибриноген и количество тромбоцитов.**
- Важны не только исходные значения, но и динамика показателей
- **Кратность мониторингования:**
- у госпитализированных больных при легком течении 1 раз в 4-5 дней,
 - ✓ при течении средней тяжести 1 раз в два дня
 - ✓ при тяжелом течении ежедневно
 - ✓ внеочередной анализ - при усугублении тяжести по COVID-19.
- Подъем D-димера, связанный с плохим прогнозом, и быстрое падение фибриногена, связанное с ДВС-синдромом, обычно можно увидеть **в течение 4-10 дней** после госпитализации.
- **Прогрессирующие изменения коагуляции могут указывать на развитие ДВС, который может быть независимым - из-за длительной госпитализации - ИВЛ, суперинфекции и тд**

blood® 4 JUNE 2020 | VOLUME 135, NUMBER 23

Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Версия 8.0

Thachil et al. J Thromb Haemost. doi:10.1111/jth.14810

Тромбозы и кровотечения при COVID

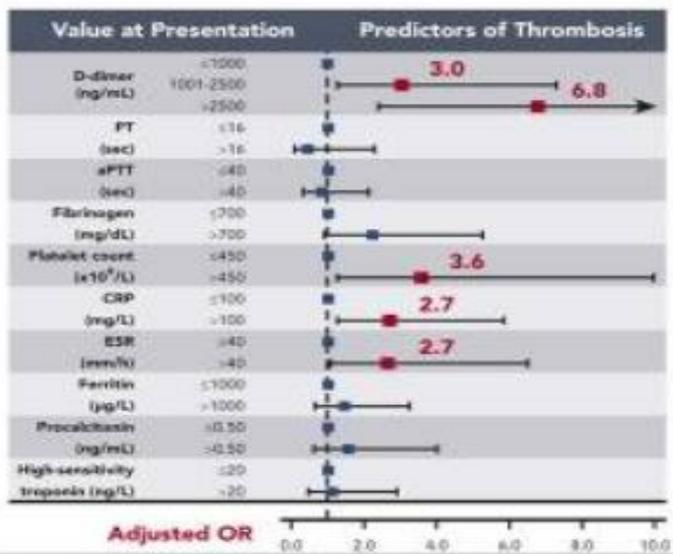
(400 госпитализированных б-х, 144 в критическом состоянии)

Свертывание крови

4.8%

7.6%
critically ill

Документированный ВТЭО



Все тромбозы

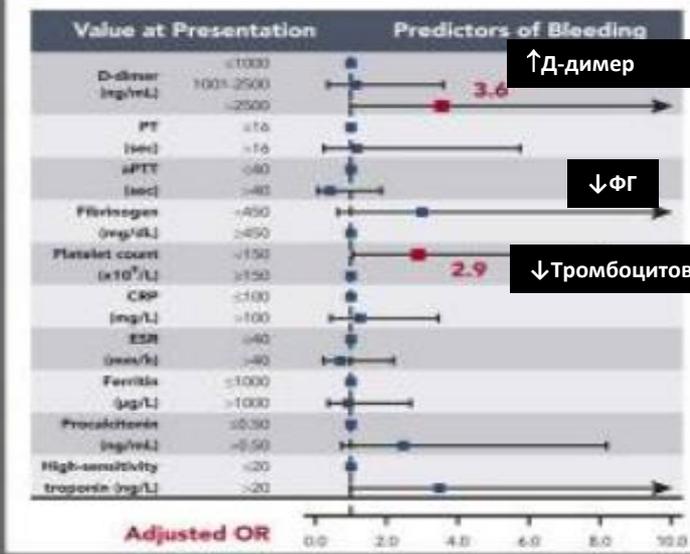
9.5%

18.1%
critically ill

Все кровотечения

4.8%

7.6%
critically ill



↑Д-димер

↓ФГ

↓Тромбоцитов

Крупное кровотечение

5.6%
critically ill

2.3%

COVID-19

Кровотечения

Антикоагулянты для профилактики тромбозов у больных COVID – «голосование» экспертов CHEST 2020

- При отсутствии противопоказаний - профилактическое назначение антикоагулянтов у госпитализированных больных
- Выбор НМГ, НФГ, Фонда, избегать ПОАК и антиагрегантов
- Рутинный УЗИ скрининг немых ТГВ не рекомендован
- Нет веских оснований увеличивать дозы препаратов выше профилактических

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

Альтернативная точка зрения на проблему дозировки АК еще одно голосование экспертов

*Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis
and Haemostasis of the Scientific and Standardization Committee of the
International Society on Thrombosis and Haemostasis*

- Рассмотреть промежуточные дозы у больных высокого риска, а также рассмотреть увеличение проф дозы при ожирении (3А – 50% респондентов)
- До появления данных рандомизированных исследований не использовать лечебные дозы АК

COVID-19+	Coagulation tests	Standard-dose VTE PPX	Escalated-dose* VTE PPX	Therap. dose anti-coagulation
Outpatient		<i>Рассмотреть у амб б-х</i>		
Inpatient	X	Отделение X		
Ward	X			
ICU	X		ПРИТ X	Подтвержденная ТЭЛА X
Confirmed VTE	X			X
Presumed PE‡	X			
ARDS	X		ОРДС X	Вероятная ТЭЛА (клиника/ЭХО) если нет МСКТ

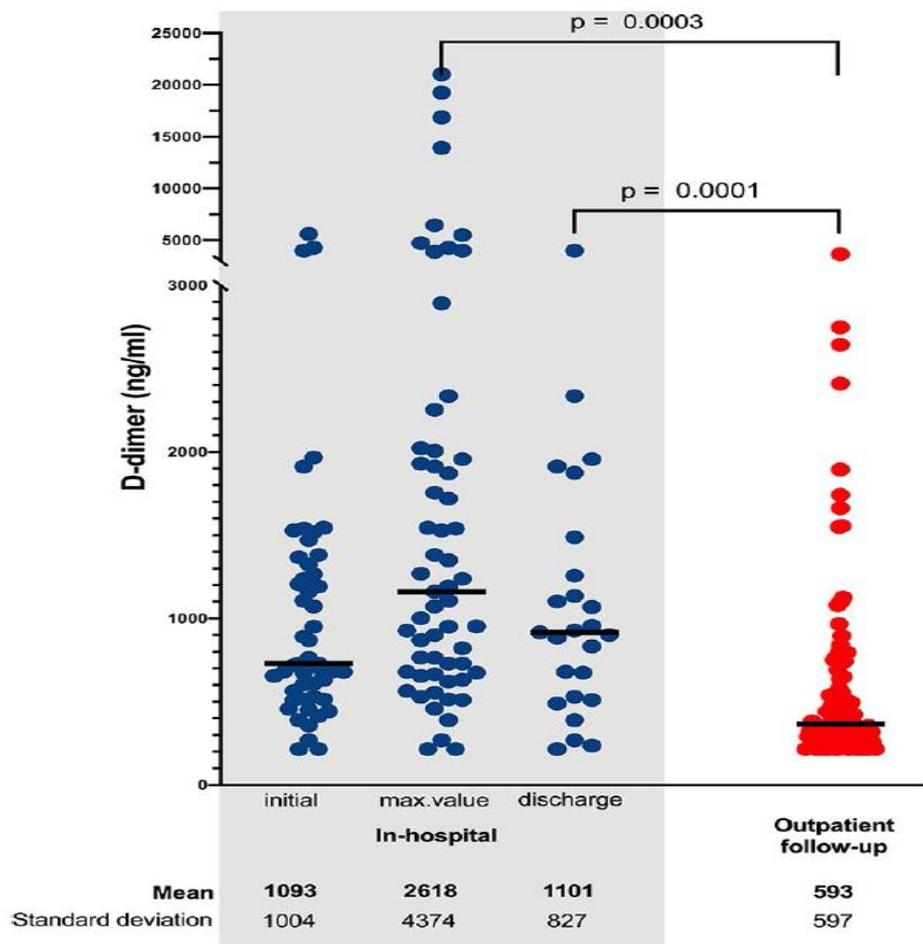
Антикоагулянты для профилактики тромбозов у больных COVID – «голосование» экспертов CHEST 2020

- Рекомендуется ограничиться профилактикой ВТЭО в стационаре

*Рассмотреть продленную профилактику у больных с низким риском кровотечений **при появлении данных** о об исходах после выписки, указывающих на целесообразность такого подхода (пороговые значения для ВТЭО – **1,8%** в течение 42 дней после выписки)*

Что известно о частоте ВТЭО после госпитализации?

(102 больных, 44% были на ИВЛ, всем УЗДС амбулаторно через 44 дня)



- Снижение Д-димера без лечения
- Частота ТГВ (активный скрининг) < 1%

ISTH 2020:
LB/CO01.3 | Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalisation

Вопросы для обсуждения

- Характеристика коагулопатии при COVID-19 и её связь с прогнозом больных
- Почему больным COVID-19 нужно назначить НМГ?
- Какие дозы НМГ выбрать?
- Как выбрать дозу НМГ у пациента с ожирением?
- Что определяет длительность терапии антикоагулянтами у пациента, пережившего COVID-19

