

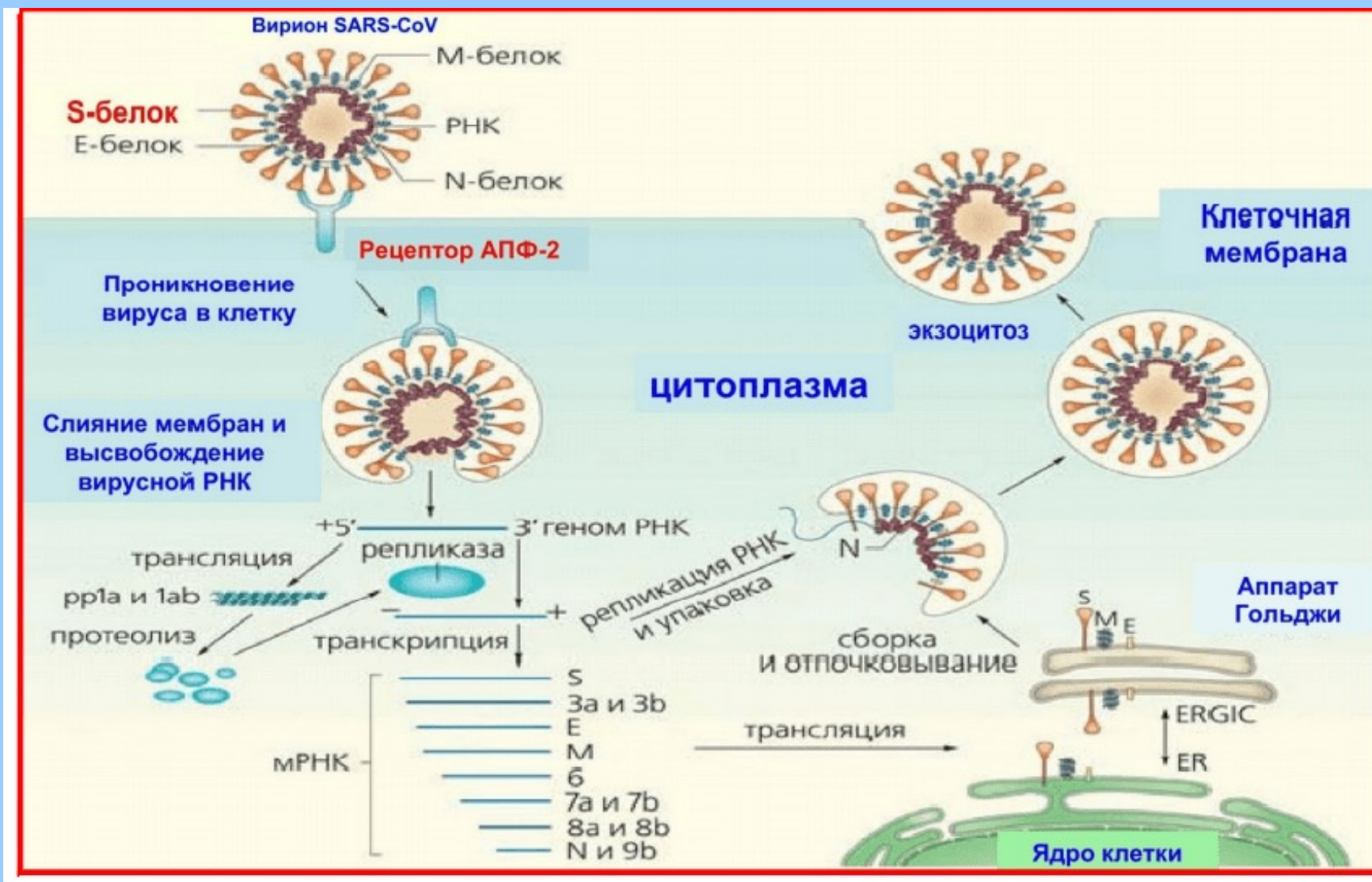
COVID-19: осложнения системы гемостаза – механизмы, диагноз, прогноз

Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пущино

23 декабря 2021 года

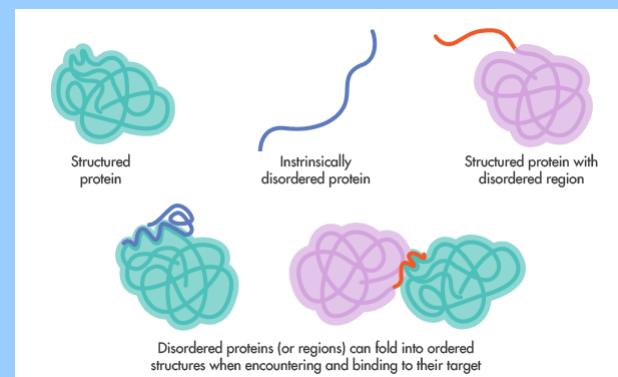
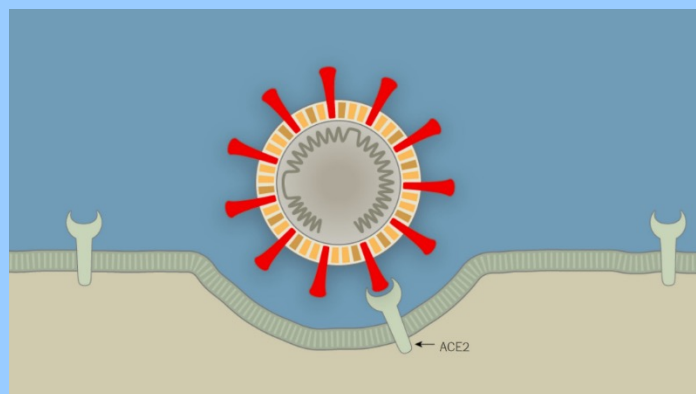
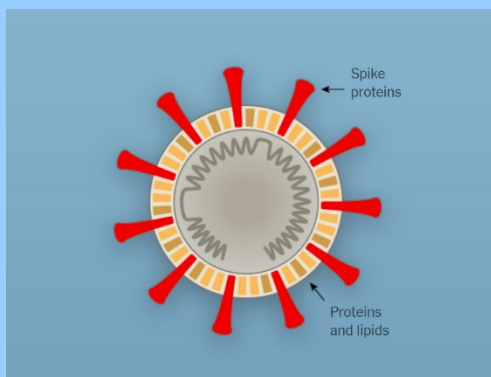


Sars-CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл



Внедрение COVID-19 в клетки:

Шипы (S-белки, спайковые белки) связываются с рецептором: ангиотензин-преобразующим ферментом АПФ2



Goh GK-M, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN, Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids, *Microbial Pathogenesis*, 2020

George Tetz Victor Tetz SARS-CoV-2 prion-like domains in spike proteins enable higher affinity to ACE2, 2020

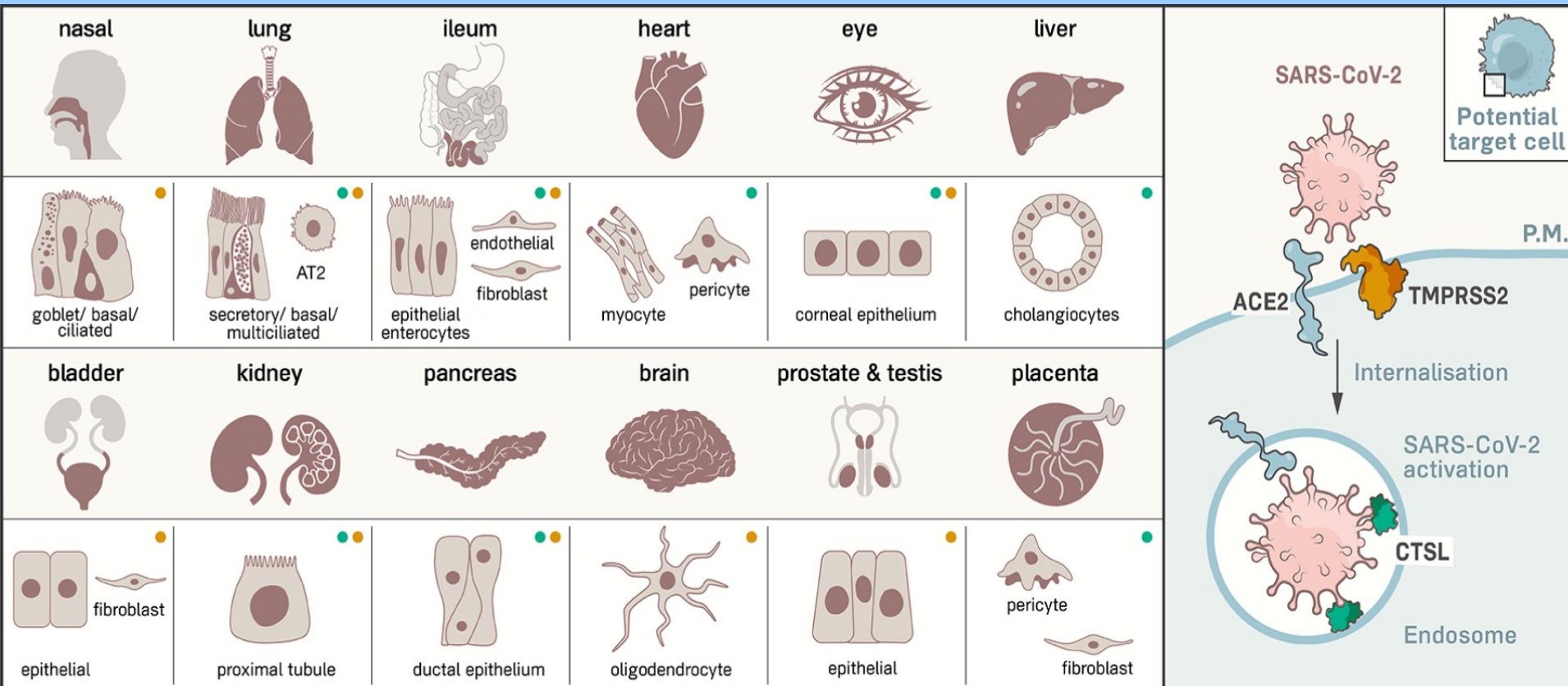
<https://medium.com/medical-myths-and-models/what-makes-the-novel-coronavirus-so-contagious-e677e825c566>

Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для COVID-19

Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

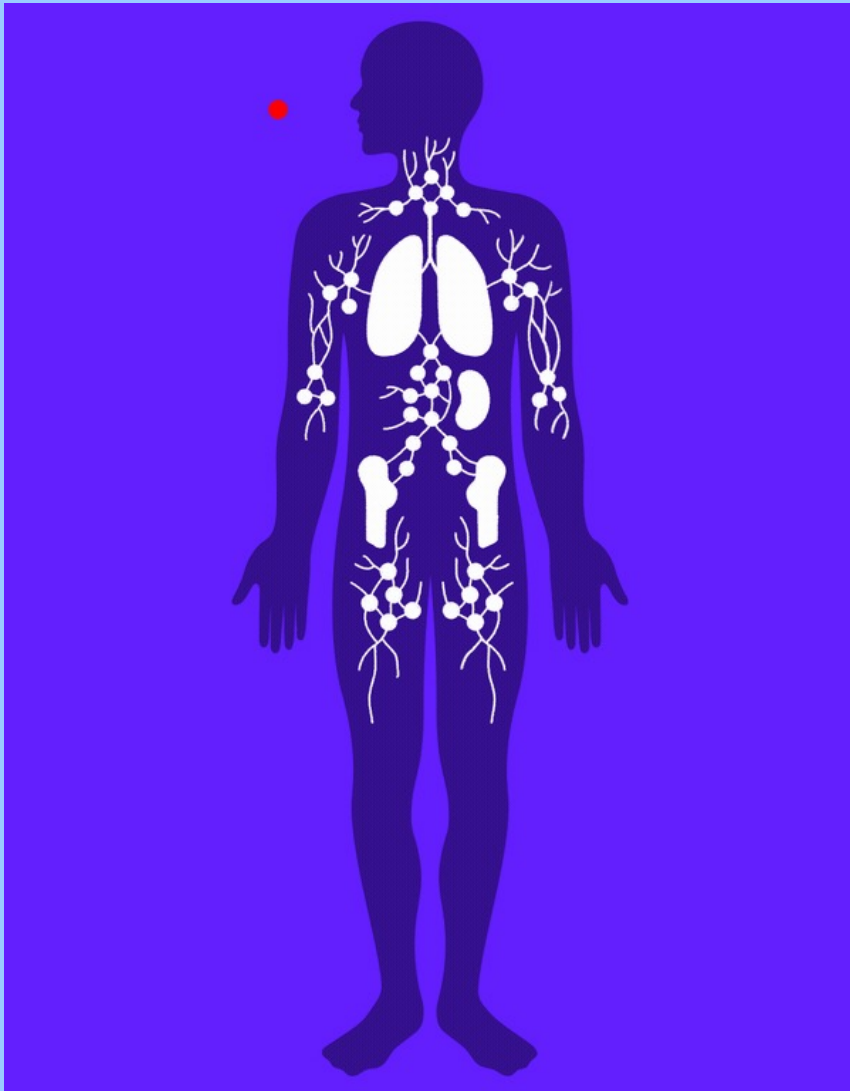
Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень



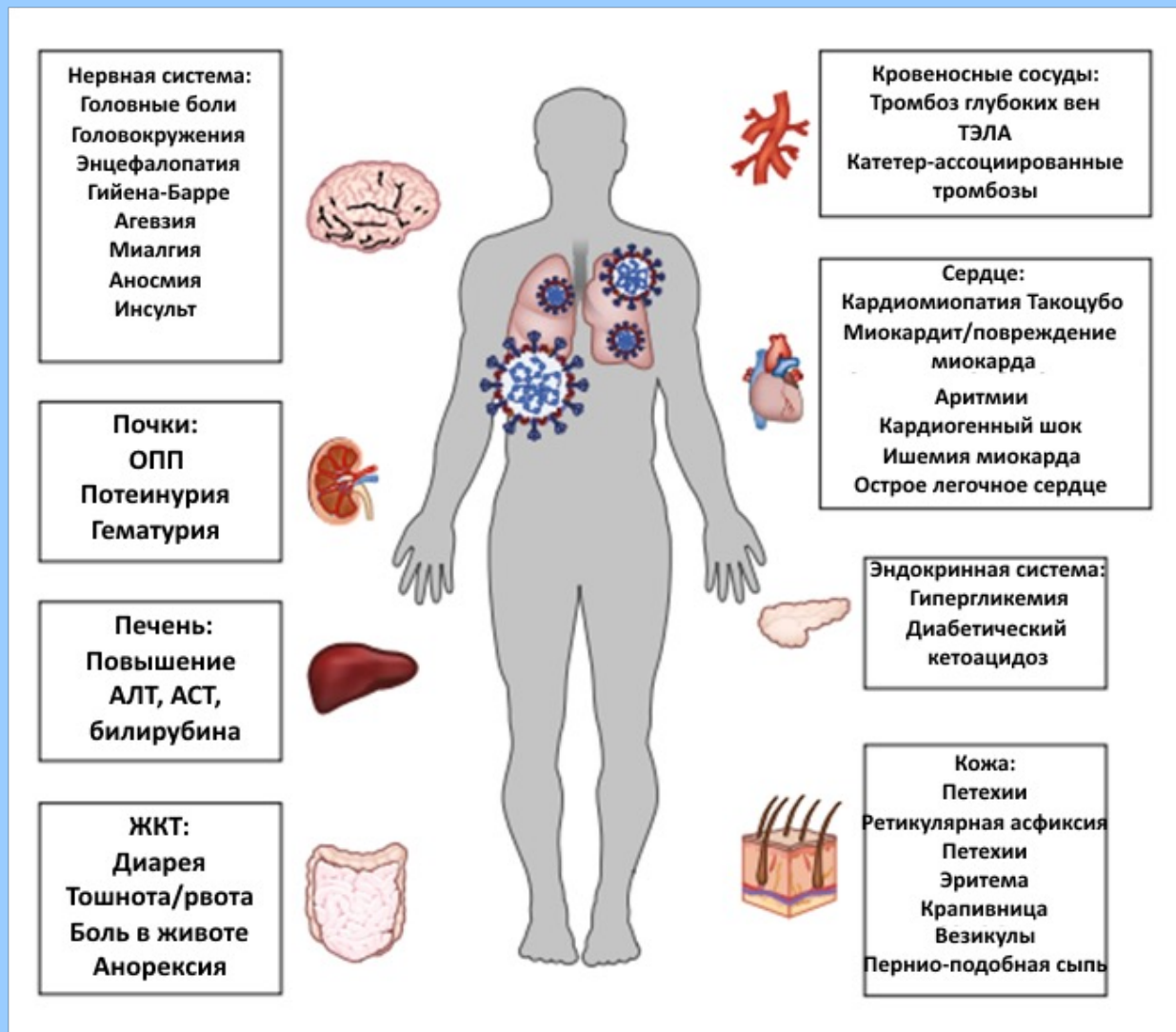
Мочевой Почки Поджел. Мозг Простата Плацента
пузырь железа

Saba L, Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12609-12622



**Sars-Cov-2 проникает
в эндотелий кровеносных
сосудов и в клетки
различных органов
и вызывает в них
цитокиновый шторм
и гипервоспаление**

COVID-19: внелегочные манифестации



Развитие бактериального и грибкового сепсиса от ССВО (воспаление) к СКПВО (*противо*воспалению)



Развитие вирусного сепсиса COVID-19 от ССВО (воспаление) к *гипер*воспалению



Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

Патогенез COVID-19: роль коагулопатии, тромбоцитопатии и эндотелиопатии

Коагулопатия - патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертываемости крови.

Тромбоцитопатия - повышенная кровоточивость из-за нарушения функций тромбоцитов при их нормальном количестве.

Эндотелиопатия - повреждения эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды изнутри.

Тромбовоспаление, ассоциированное с COVID-19 – комплексное взаимодействие между коагулопатией, тромбоцитопатией и эндотелиопатией.

Ассоциированные с COVID-19 сердечно-сосудистые риски, сахарный диабет, ожирение и пожилой возраст могут приводить к «катастрофическим» тромбозам».

COVID-19:

частота нарушений гемостаза

Мета-анализ. 5 исследований, 4 страны, N=1210.

Частота системной коагулопатии - 7,1%.

При этом:

ДВС синдром – у 4,3% пациентов,

Сепсис-индуцированная коагулопатия - 16,2%.

**Повышенный Д-димер – у 84,6% пациентов
(показано в двух исследованиях).**

**«Несмотря на высокую частоту
повышения Д-димера – частота системной
коагуляции намного ниже».**

COVID-19: риски, связанные с коагулопатией

КНР. Мета-анализ, 16 исследований, N=2139

**Смертность при коагулопатии ,
отношение рисков (ОР) - 10,86, (2,86 – 41,24).**

**Риск развития ОРДС при тяжелом COVID-19
ОР – 16,52 (11,27 – 24,22)**

Xiang G et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 19;100(7):e24537

COVID-19:

частота нарушений гемостаза

КНР. Мета-анализ. 22 исследования, N=4889.

Средний уровень Д-димера – 0,67 µg/ мл,

Повышенный Д-димер у 29,3% пациентов.

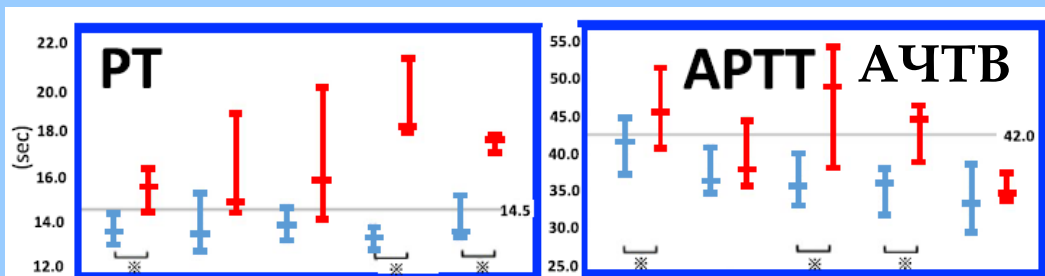
При тяжелом COVID-19 (по сравнению с не тяжелым) - Д-димер более высокий.

Самые высокий Д-димер и самое длинное ПВ – у невыживших пациентов.

ДВС синдром в целом у 6,2% пациентов.

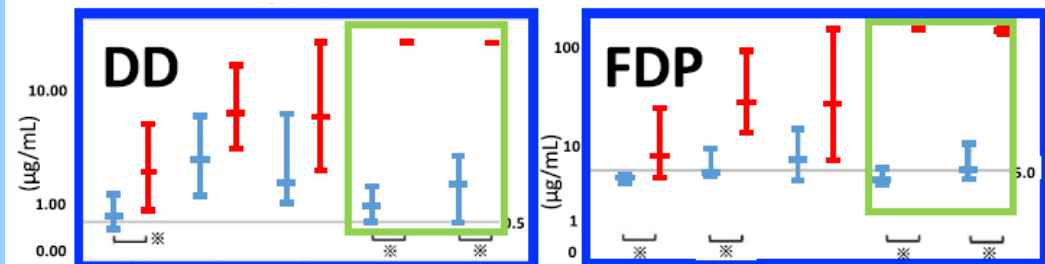
COVID-19: ДВС синдром снижает выживаемость

ПВ



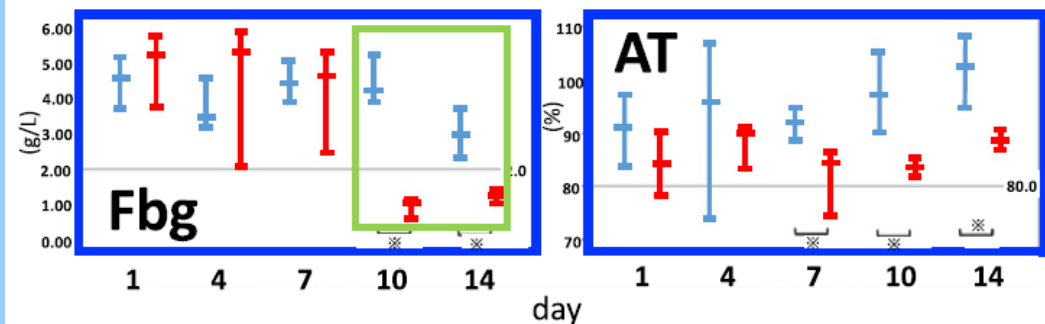
Выжившие
Не выжившие

Д-димер



ПДФ

ФБГ

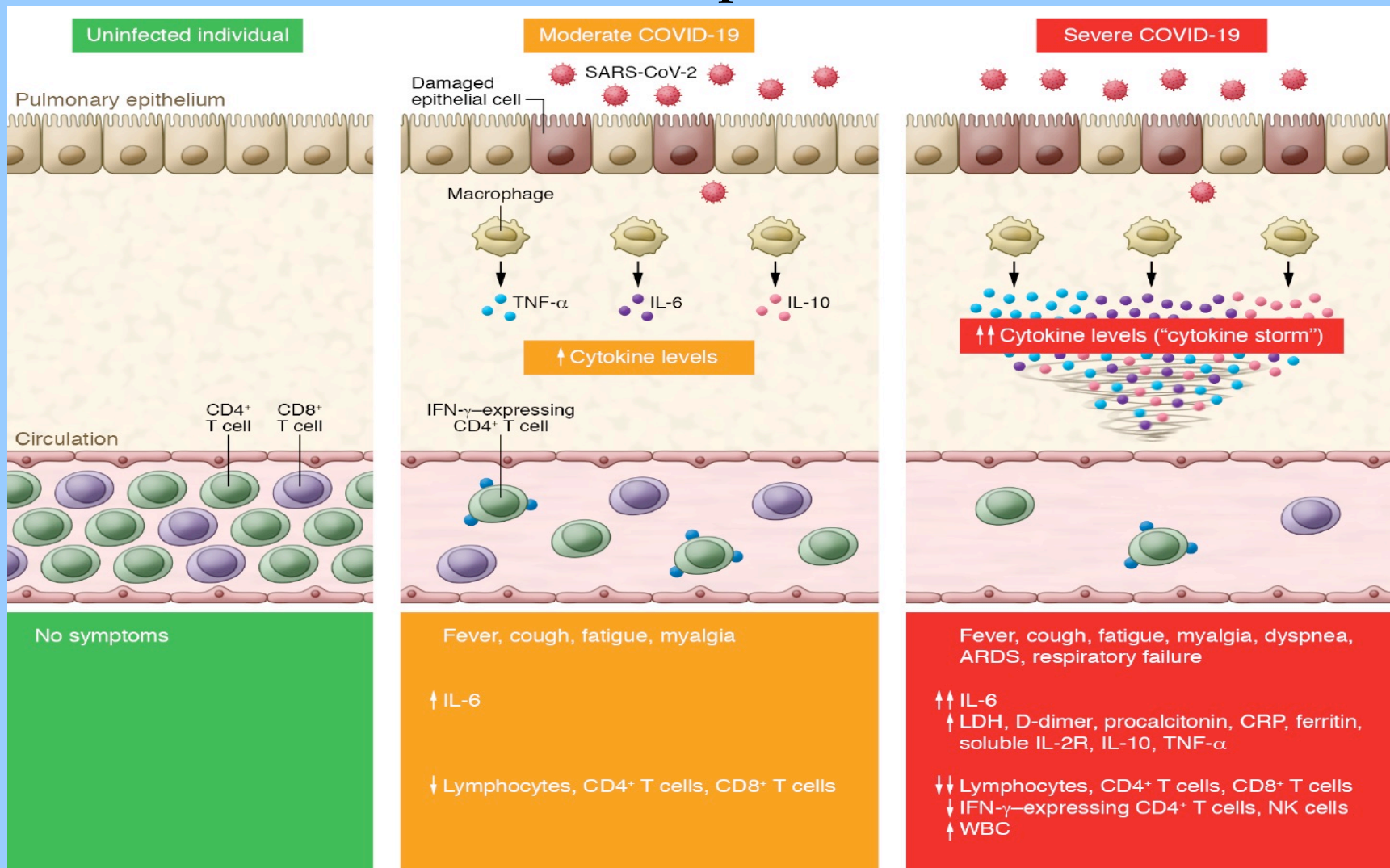


АТ

Частота ДВС синдрома:
у выживших - 0,6%, у не выживших - 71,4%

Патофизиология нарушений гемостаза при COVID-19

COVID-19: лимфопения



При умеренном и тяжелом COVID-19 - лимфопения, лимфоциты - $< 1,0 - 1,5 \times 10^9/\text{л}$. SARS-CoV-2 напрямую воздействует на лимфоидные органы: селезенку и лимфатические узлы, которые фильтруют лимфу, поступающую из легких.

Pedersen SF, et al. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020 May 1;130(5):2202-2205

COVID-19: риски, связанные с лимфопенией

Мета-анализ. 13 исследований, N=2282.

Пониженные концентрации лимфоцитов связаны с трехкратным риском развития тяжелого COVID-19, OR = 2,99 (1,31 – 6,82). Лимфоциты $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ прогнозируют тяжелые клинические исходы.

Zhao Q et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020 Jul;96:131-135.

Мета-анализ, 3099 пациентов, лимфопения – у 80% у пациентов, с легким COVID-19, у 96% с тяжелым. Лимфопения ниже 1000/л ассоциирована с тяжелым COVID-19 и неблагоприятными исходами.

Huang, I .et al; Lymphopenia in Severe Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Systematic Review and Meta-Analysis. J.Intensive Care 2020, 8, 2-10

Article

Viral Load and Patterns of SARS-CoV-2 Dissemination to the Lungs, Mediastinal Lymph Nodes, and Spleen of Patients with COVID-19 Associated Lymphopenia

Adhamjon Abdullaev ¹, Akmaljon Odilov ², Maxim Ershler ³, Alexey Volkov ^{2,4}, Tatiana Lipina ⁵, Tatiana Gasanova ⁶, Yuri Lebedin ⁷, Igor Babichenko ² and Andrey Sudarikov ^{1,*}

- ¹ National Research Center for Hematology, Laboratory of Molecular Hematology, Novy Zыkovski Lane 4a, 125167 Moscow, Russia; adham_abdullaev@mail.ru
- ² Department of Pathological Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya St, 117198 Moscow, Russia; a.odilov.tma@gmail.com (A.O.); alex.volkoff@gmail.com (A.V.); babichenko@list.ru (I.B.)
- ³ National Research Center for Hematology, Hematopoiesis Physiology Laboratory, Novy Zыkovski Lane 4a, 125167 Moscow, Russia; ershler@yandex.ru
- ⁴ Department of Pathological Anatomy, Municipal Clinical Hospital Named after E.O. Mukhin, 17 Federativny Prospekt, 111399 Moscow, Russia
- ⁵ Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gori, 1, 12, 119234 Moscow, Russia; tlipina@mail.ru
- ⁶ Department of Virology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gori, 1, 40, 119234 Moscow, Russia; tv.gasanova@gmail.com
- ⁷ XEMA Company Limited, 9th Parkovaya St., 48, 105043 Moscow, Russia; lebedin@xema-medica.com
- * Correspondence: dusha@blood.ru



Citation: Abdullaev, A.; Odilov, A.; Ershler, M.; Volkov, A.; Lipina, T.; Gasanova, T.; Lebedin, Y.; Babichenko, I.; Sudarikov, A. Viral Load and Patterns of SARS-CoV-2 Dissemination to the Lungs, Mediastinal Lymph Nodes, and Spleen of Patients with COVID-19 Associated Lymphopenia. *Viruses* **2021**, *13*, 1410. <https://doi.org/10.3390/v13071410>

Academic Editors:
Luis Martinez-Sobrido and
Fernando Almazan Toral

Received: 29 June 2021
Accepted: 15 July 2021
Published: 20 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

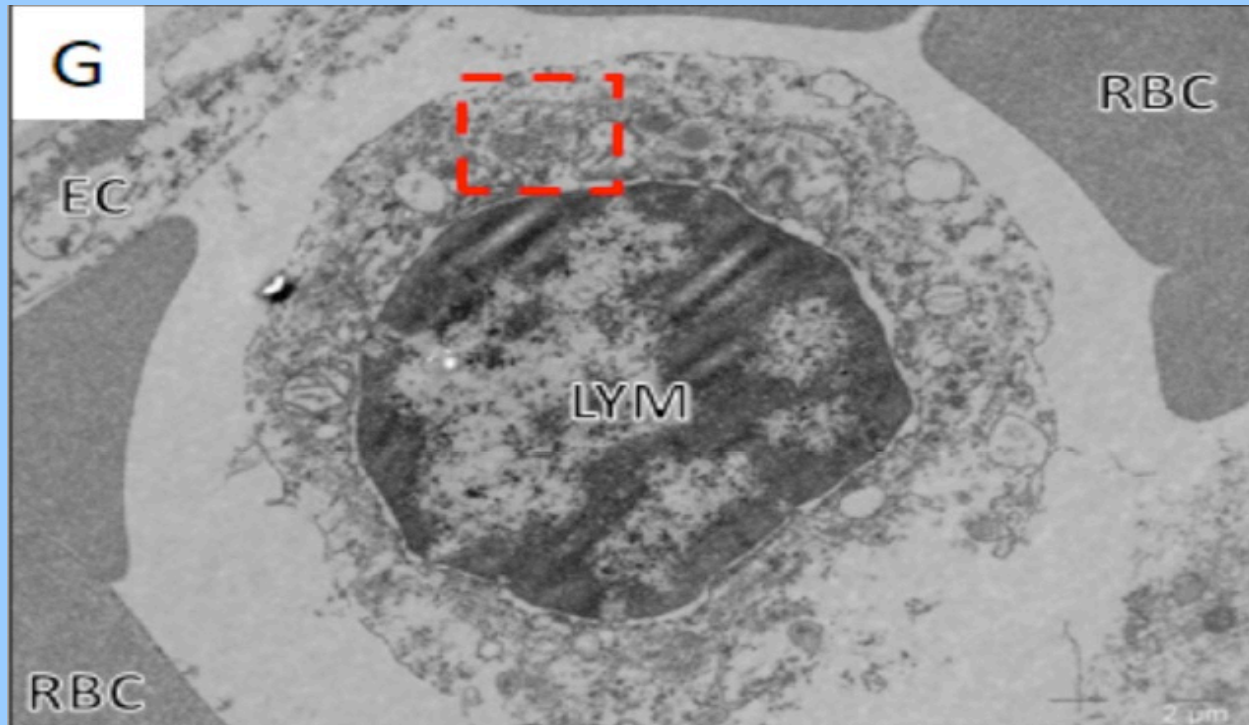
Abstract: Lymphopenia is a frequent hematological manifestation, associated with a severe course of COVID-19, with an insufficiently understood pathogenesis. We present molecular genetic immunohistochemical, and electron microscopic data on SARS-CoV-2 dissemination and viral load (VL) in lungs, mediastinum lymph nodes, and the spleen of 36 patients who died from COVID-19. Lymphopenia $<1 \times 10^9/L$ was observed in 23 of 36 (63.8%) patients. In 12 of 36 cases (33%) SARS-CoV-2 was found in lung tissues only with a median VL of 239 copies (range 18–1952) SARS-CoV-2 cDNA per 100 copies of ABL1. Histomorphological changes corresponding to bronchopneumonia and the proliferative phase of DAD were observed in these cases. SARS-CoV-2 dissemination into the lungs, lymph nodes, and spleen was detected in 23 of 36 patients (58.4%) and was associated with the exudative phase of DAD in most of these cases. The median VL in the lungs was 12,116 copies (range 810–250281), lymph nodes—832 copies (range 96–11586), and spleen—71.5 copies (range 0–2899). SARS-CoV-2 in all cases belonged to the 19A strain. A immunohistochemical study revealed SARS-CoV-2 proteins in pneumocytes, alveolar macrophages, and bronchiolar epithelial cells in lung tissue, sinus histiocytes of lymph nodes, as well as cells of the Billroth pulp cords and spleen capsule. SARS-CoV-2 particles were detected by transmission electron microscopy in the cytoplasm of the endothelial cell, macrophages, and lymphocytes. The infection of lymphocytes with SARS-CoV-2 that we discovered for the first time may indicate a possible link between lymphopenia and SARS-CoV-2-mediated cytotoxic effect.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; multiplex real-time polymerase chain reaction; viral load;

Sars Cov-2 инфицирует лимфоциты

Abdullaev, A. et al. Viral Load and Patterns of SARS-CoV-2 Dissemination to the Lungs, Mediastinal Lymph Nodes, and Spleen of Patients with COVID-19 Associated Lymphopenia. *Viruses* **2021**, *13*, 1410. ¹⁸

COVID-19: Sars Cov-2 инфицирует лимфоциты

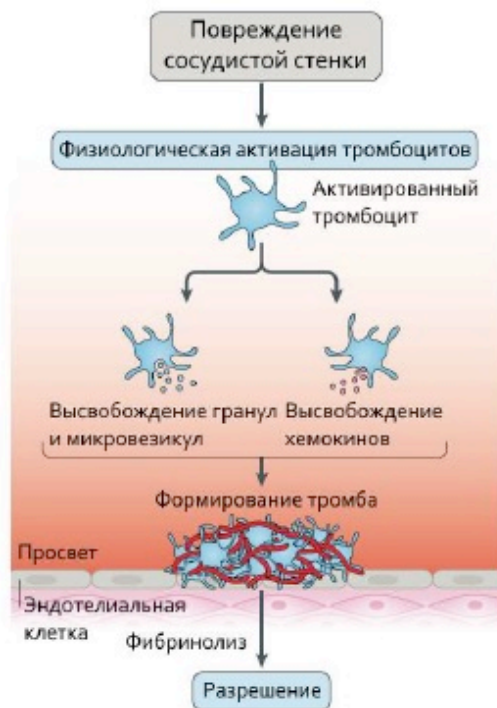


Электронная микроскопия.

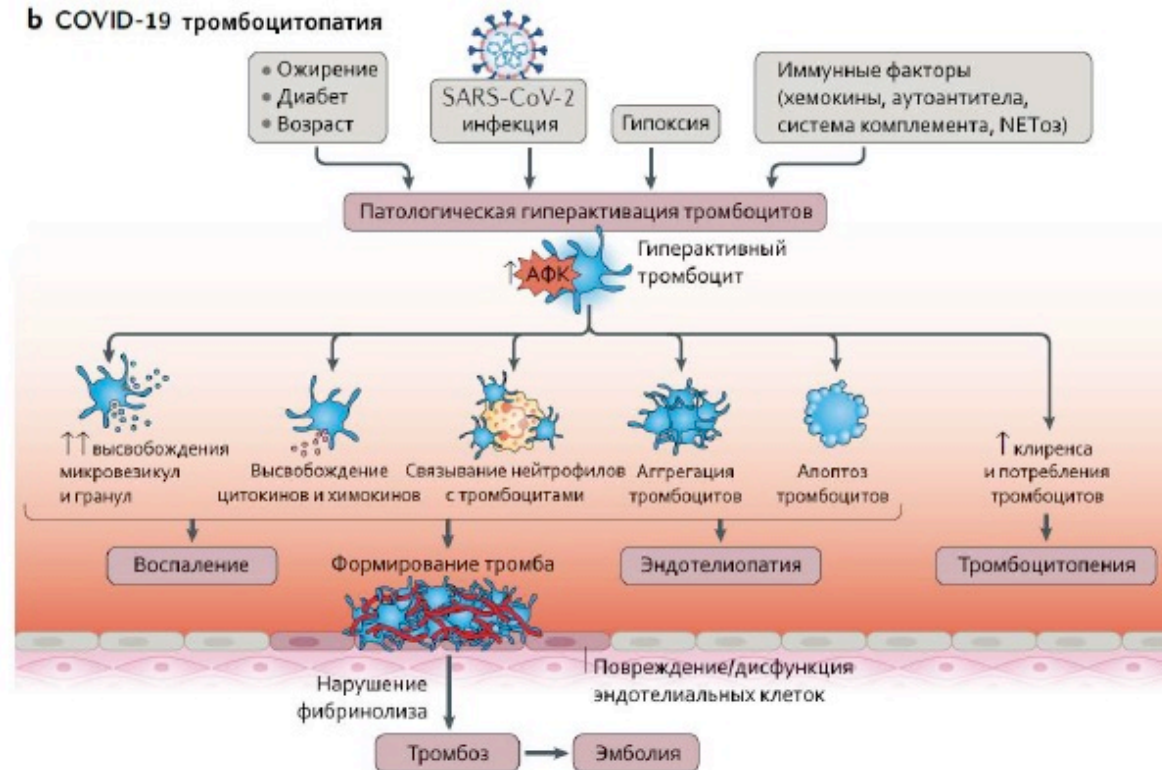
Рецепторы ACE2 экспрессируются на поверхности лимфоцитов. Sars Cov-2 проникает в лимфоциты, активно размножается и оказывает цитотоксический эффект

COVID-19: развитие тромбоцитопении

а Нормальный ответ тромбоцитов



б COVID-19 тромбоцитопатия



Адаптировано из: Gu S. X. et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation //Nature Reviews Cardiology. – 2020. – С. 1-16.

Gu SX et al .Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021 Mar;18(3):194-209

<https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2021/04/11.-COVID-19-ассоциированная-коагулопатия-спорные-и-нерешенные-вопросы.pdf>

COVID-19: тромбоцитопения, клинические последствия

**Мета-анализ. 9 исследований, N=1779,
из них 22,4% с тяжелым COVID-19.**

Частота – у 5-21% пациентов.

**Низкий уровень тромбоцитов связан
с высокой тяжестью COVID-19,
отношение рисков (ОР) - 5,1 (1,8–14,6).**

**При поступлении количество тромбоцитов
< 200 × 10⁹/л (медиана) связано
с повышением смертности в 3 раза.**

Механизмы нарушений гемостаза при COVID-19

Sars Cov-2 инфицирует клетки эндотелия, выстилающие кровеносные сосуды изнутри, (на поверхности которых расположены рецепторы АПФ2),

- вызывает в них цитокиновый шторм (гипервоспаление) и повреждает их.

Для предотвращения кровотечений из поврежденных сосудов, в них индуцируется образование тромбов:

**- в начальной фазе инфекции преимущественно в легких,
- затем, при тяжелом течении COVID-19, в других органах:**

- в которых может происходить образование тромбоэмболии (закупорки сосудов оторвавшимся тромбом)

- и развитие гипоксии.

COVID-19: частота развития тромбоэмболии

Мета-анализ, 42 исследования, N=8271.

Частота венозной тромбоэмболии (ТЭ)

в целом - 21%, у пациентов ОИТ - 31% ,

ТГВ - 20%, ТВГ в ОИТ - 28%, у умерших - 35%.

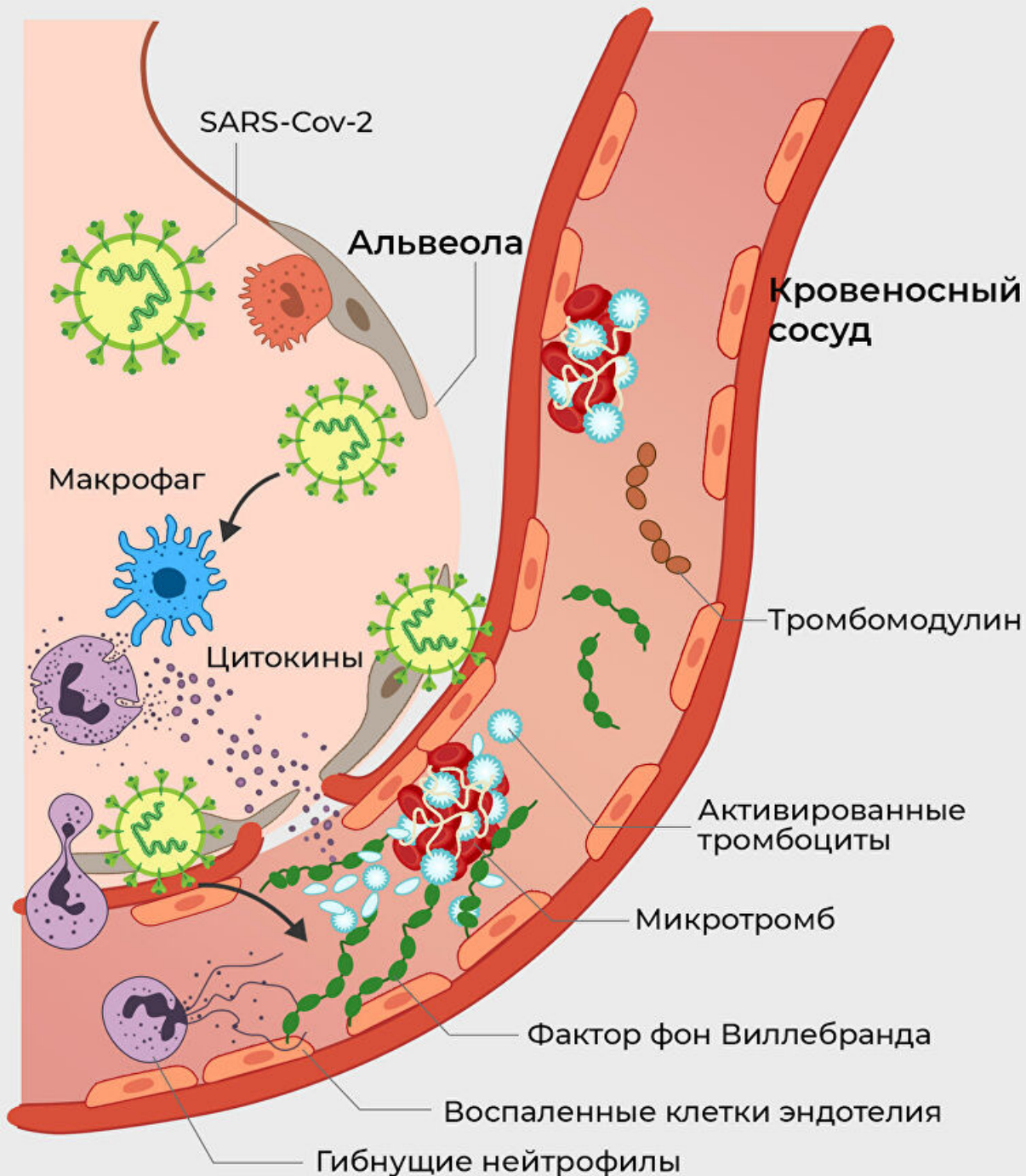
**Легочная эмболия в целом - 13%, в ОИТ - 19%,
у умерших 22%,**

Артериальная ТЭ в целом - 2%, в ОИТ - 5%

Смертность при ТЭ - 23%, без ТЭ - 13%.

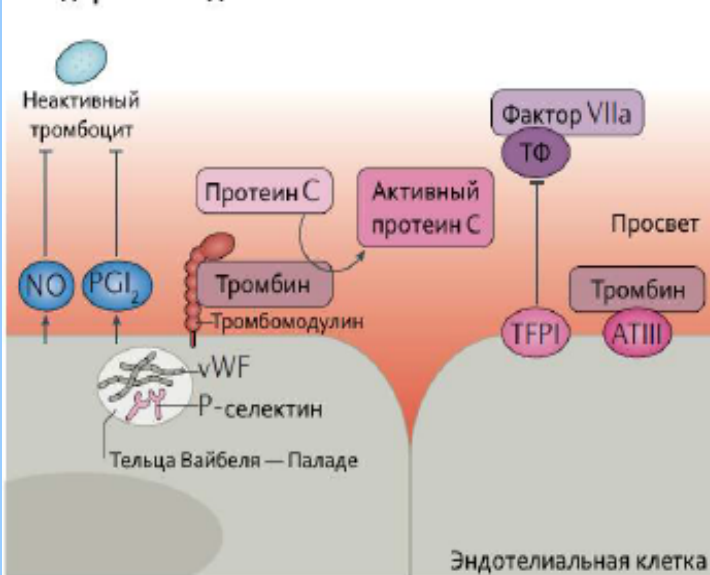
**«При COVID-19 высокая частота ТЭ
связана с высоким риском смерти».**

COVID-19: развитие эндотелиопатии

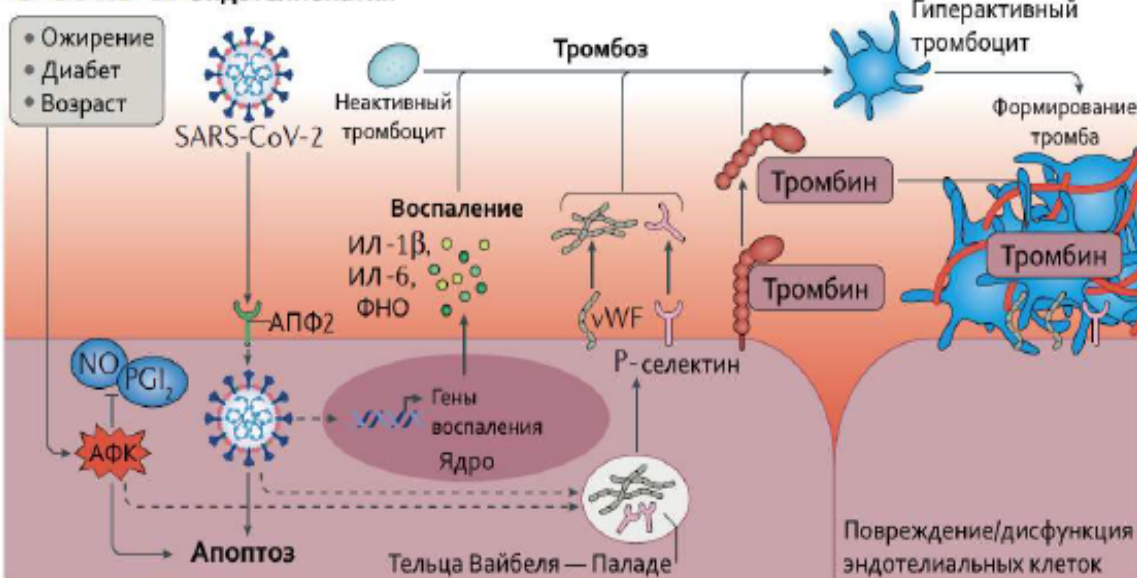


COVID-19: развитие эндотелиопатии

а Здоровый эндотелий



б COVID-19 эндотелиопатия



Адаптировано из: Gu S. X. et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation //Nature Reviews Cardiology. – 2020. – С. 1-16.

Gu SX et al .Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021 Mar;18(3):194-209
<https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2021/04/11.-COVID-19-ассоциированная-коагулопатия-спорные-и-нерешенные-вопросы.pdf>

COVID-19: патофизиология гиперкоагуляции

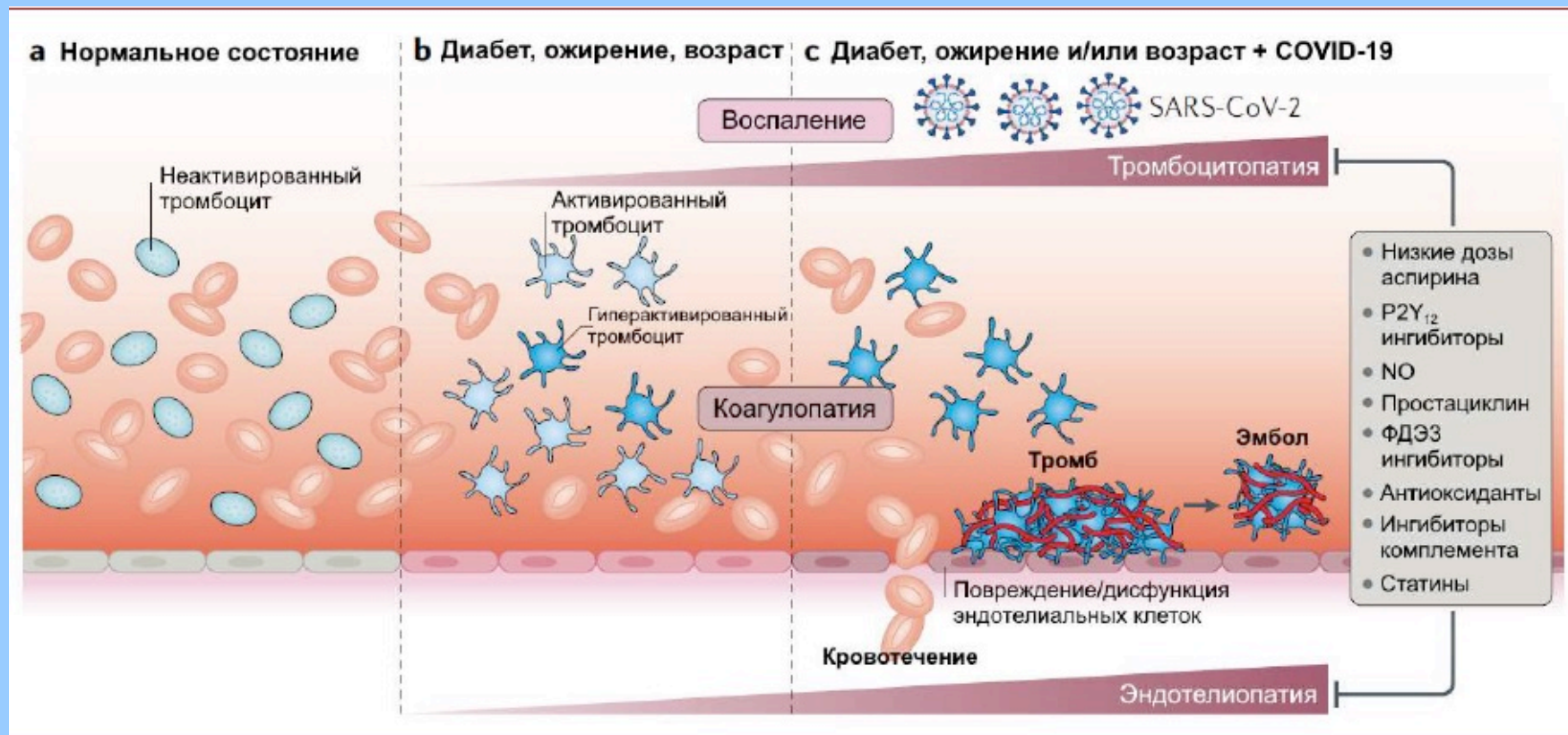
Пневмония COVID-19 ассоциирована:

- с повреждением эндотелиальных клеток из-за цитокинового шторма;
- с синтезом тканевых факторов и
- гиперактивацией коагуляционного каскада. *Это приводит:*
- к ухудшению оксигенации, при этом локальная гипоксия ведет к образованию порочной положительной обратной связи:
- гипоксия повышает коагуляцию, что повышает гипоксию,
- повышенная гипоксия усиливает коагуляцию и т.д.

Активированные или поврежденные эндотелиальные клетки выделяют мультимеры фактора Виллебрандта,

- которые могут связываться с тромбоцитами и
- приводить к микротромбозам.

COVID-19: развитие тромбовоспаления



Адаптировано из: Gu S. X. et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation //Nature Reviews Cardiology. – 2020. – С. 1-16.

Gu SX et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021 Mar;18(3):194-209

<https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2021/04/11.-COVID-19-ассоциированная-коагулопатия-спорные-и-нерешенные-вопросы.pdf>

COVID-19: частота тромбозов при антикоагулянтной терапии пациентов ОИТ

Мета-анализ. 28 исследований, N =2928.

**Тромботические осложнения
у 34% пациентов ОИТ.**

**Тромбоз глубоких вен (ТГВ) у 16,1%,
легочная эмболия – у 12,6% пациентов.**

**«Несмотря на антикоагулянтную
тромбопрофилактику у пациентов ОИТ
очень высокая частота тромбозов».**

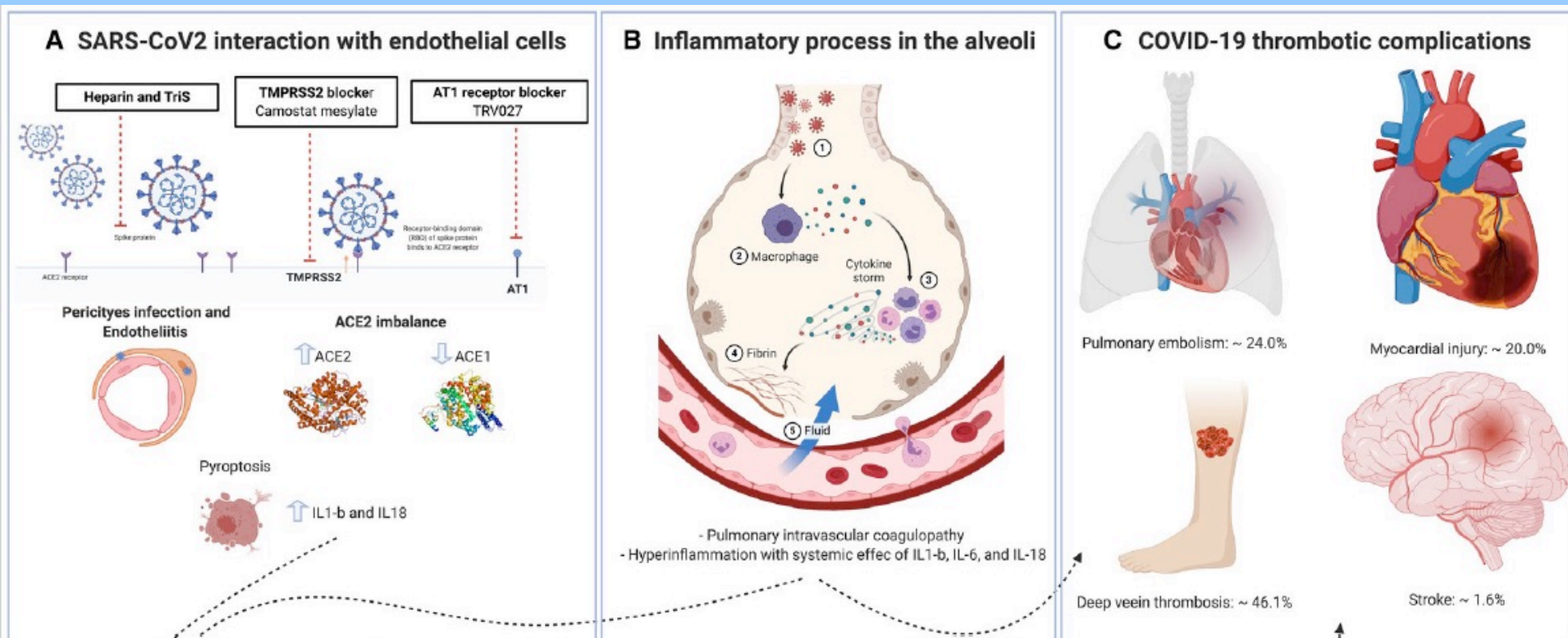
Jenner WJ et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. J Thromb Thrombolysis. 2021 Apr;51(3):595-607.

COVID-19: «эпидемия» гиперкоагуляции внутри организма

- **Гиперкоагуляция стимулируется взаимоактивирующим взаимодействием между воспалением и коагуляцией:**
- **воспаление повышает коагуляцию, повышенная коагуляция приводит к гипервоспалению, которое ведет к гиперкоагуляции –**
- **к «эпидемическому» распространению микротромбозов и тромбозов внутри организма, а**
- **гиперкоагуляция приводит к нарушению иммунитета и к ОРДС .**

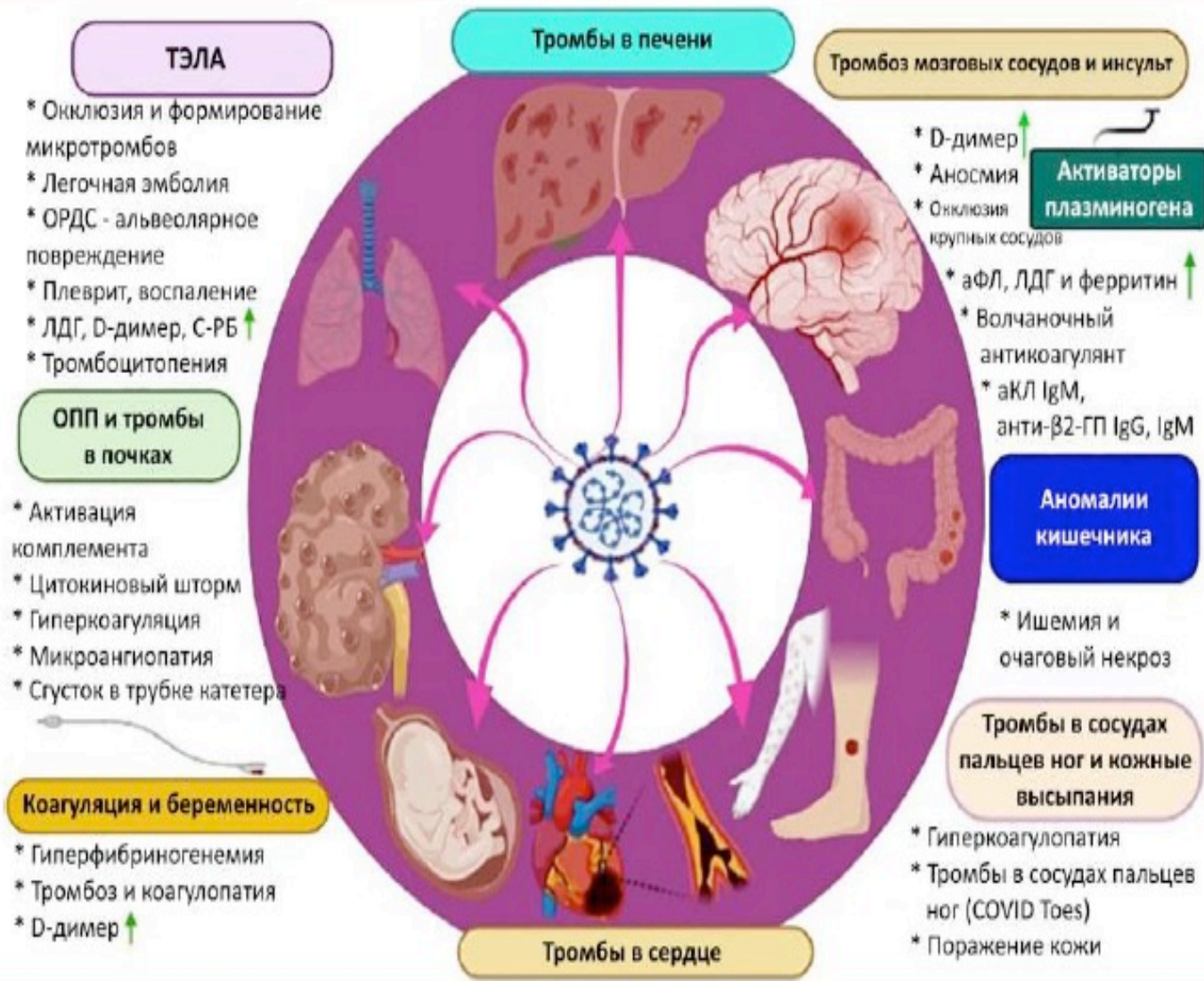
Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

COVID-19: патофизиологические механизмы, связанные с коагулопатией



Ortega-Pa et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. J Am Heart Assoc. 2021 Feb 2;10(3):e019650

Тромботические поражения органов, вызванные COVID-19

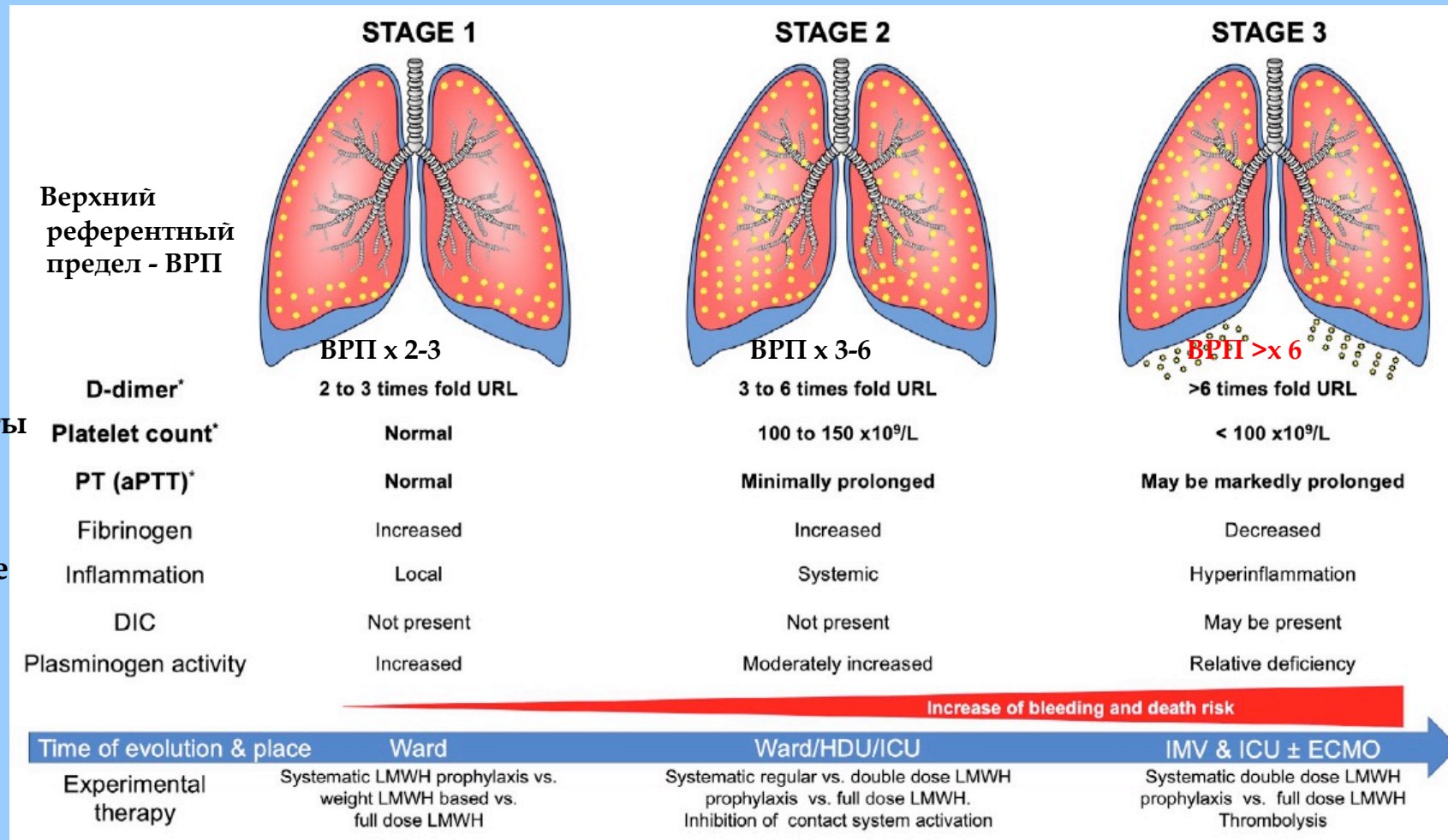


Адаптировано из: Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs //Life Sciences. – 2020. – С. 118431.

10

COVID-19: стадии прогрессирования нарушений гемостаза

Тромбоциты
• ПТВ
Воспаление
ДВС



Ortega-Pa et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. J Am Heart Assoc. 2021 Feb 2;10(3):e019650

Механизмы нарушения гемостаза

Бактериальный
сепсис

Вирусный сепсис
COVID-19



Найдите отличия

«Фигура у Окна» Figura en una finestra. Сальвадр Дали.

Вирусный сепсис COVID-19 и бактериальный сепсис: в чем разница?

- Многие пациенты с тяжелым COVID-19 имеют клиническую картину сепсиса (Сепсис-3) и отрицательные гемокультуры и респираторные культуры (без бактерий и грибков).
- Сравнивались лабораторные показатели у 53 пациентов ОИТ, умерших при тяжелом COVID-19 и у 26 пациентов, умерших в ОИТ другого госпиталя от бактериального сепсиса.
- Показано, что: не выжившие пациенты при COVID-19 и при бактериальном сепсисе имеют различные клинические характеристики:
 - а) органной дисфункции,
 - б) иммунологического статуса и,
 - в) коагуляции

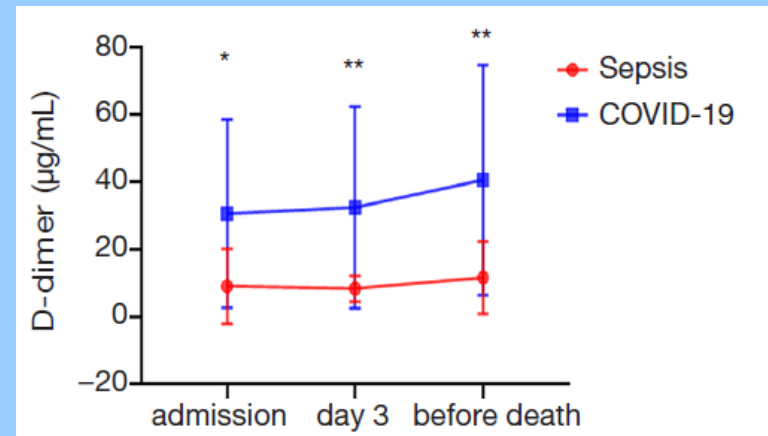
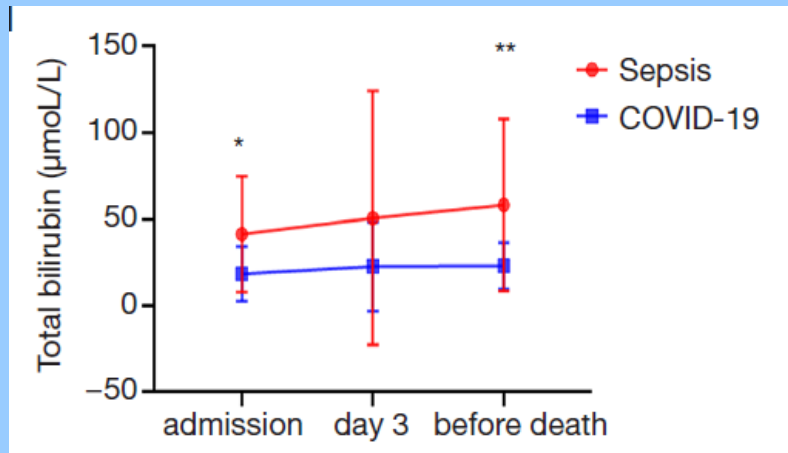
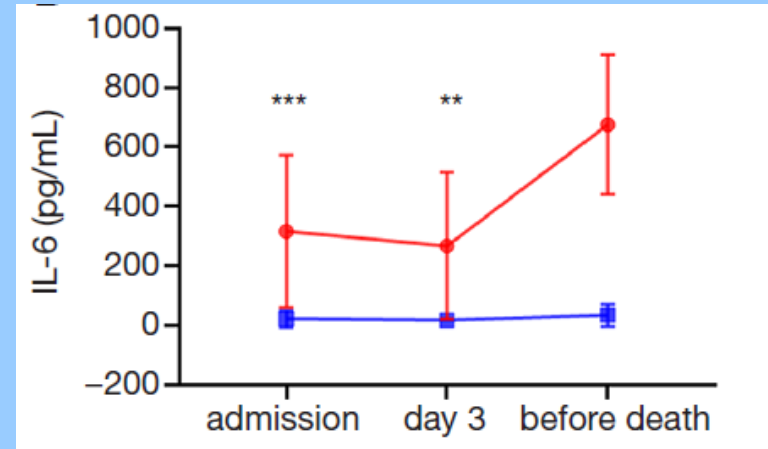
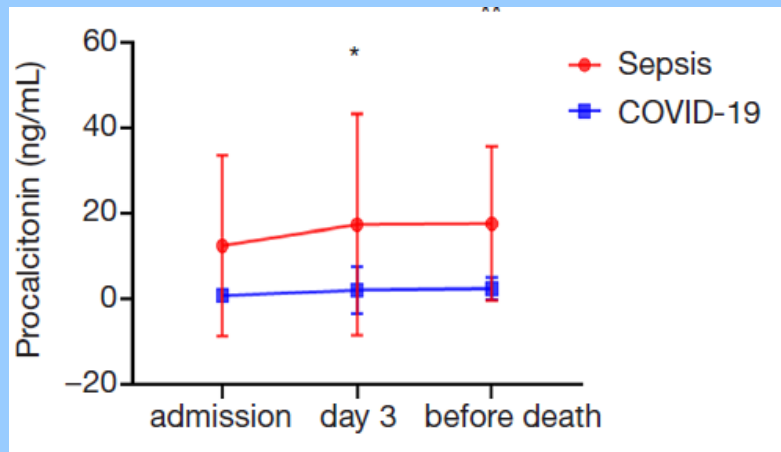
Разница между вирусным сепсисом COVID-19 и бактериальным сепсисом

При COVID-19 по сравнению с бактериальным сепсисом:

- Низкие баллы SOFA, (« шкала SOFA может быть не чувствительной к вирусному сепсису SARS-CoV-2»).
- Ограниченное повышенное цитокинов,
- Уровни ИЛ-6 в 65 (шестьдесят пять) раз ниже,
- **Уровни Д-димера в 5 раз выше,**
- Поразительно (striking) высокий тропонин,
- Выше доля пациентов с гипертензией,
- Меньшее применение вазопрессоров у пациентов с повреждениями печени (высокий билирубин).

Yu J et al. Severe COVID-19 has a distinct phenotype from bacterial sepsis: a retrospective cohort study in deceased patients. *Ann Transl Med* 2021;9(13):1054 <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-1291>

Разница между вирусным сепсисом COVID-19 и бактериальным сепсисом



COVID-19: два пути образования Д-димера

1. Продукция в крови и

2. Образование путем деградации стабилизированного фибрина (фибрина связанного с фактором XIII).

В целом, за счет:

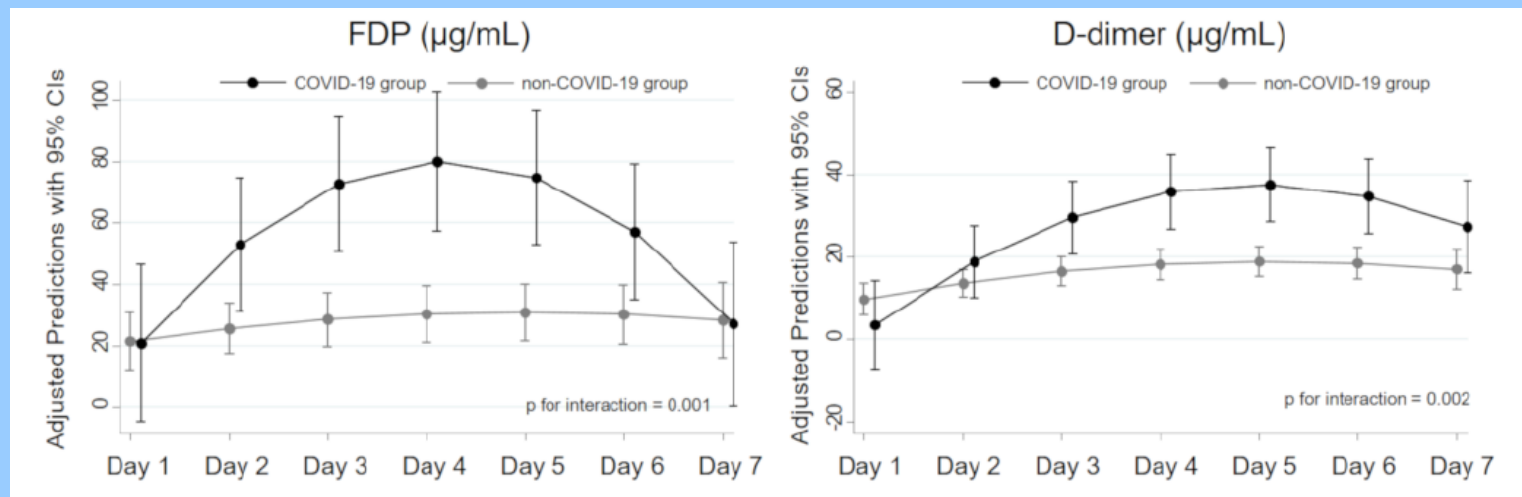
- активации коагуляции
- активации фибринолиза.

При бактериальном сепсисе повышение Д-димера даже в ситуациях, угрожающих жизни, весьма слабое.

Asakura H et al. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021 Jan;113(1):45-57

Коагулопатия при COVID-19-ОРДС и при бактериальном сепсис-ОРДС

COVID-19-ОРДС, N=24; Сепсис-ОРДС, N=200.



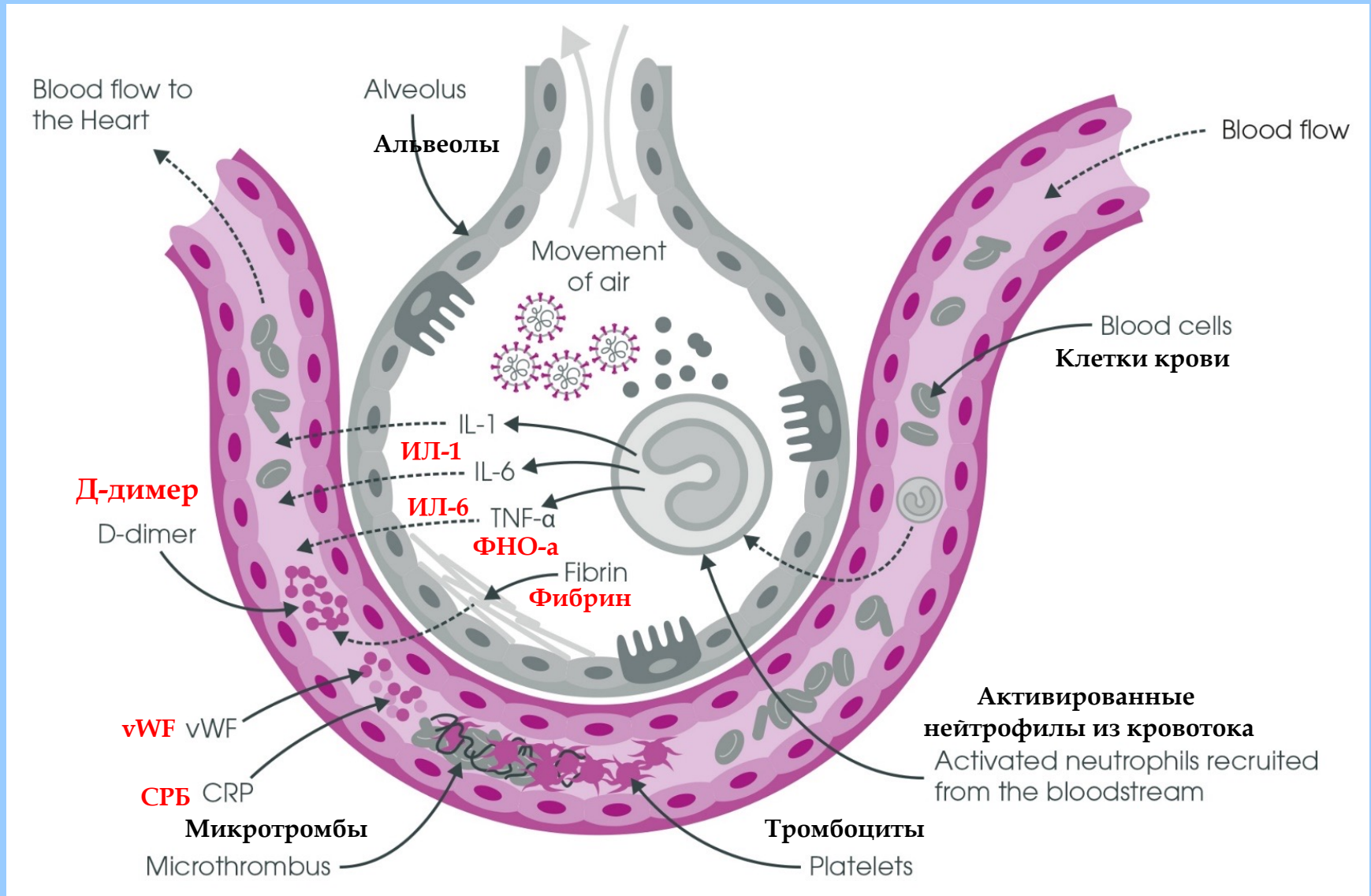
При COVID-19-ОРДС:

- уровни продуктов деградации фибрина/фибриногена и Д-димера значительно выше, чем при сепсисе-ОРДС;
 - количество тромбоцитов, активность антитромбина и протромбиновое время в нормальном диапазоне, но достоверно выше, чем при сепсисе-ОРДС;
 - частоты развития ДВС синдрома ниже таковых при сепсисе-ОРДС.
- «Для COVID-19-ОРДС характерны сильная индукция гиперкоагуляции и высокий риск тромбозов в острой фазе пневмонии COVID-19».

COVID-16: от гиперкоагуляции к фибринолизу

При COVID-19 патологическая коагуляция
может быстро смениться
патологическим фибринолизом
и затем в течение 2-3 дней
и в случае тяжелого COVID-19, привести
к серьезным кровотечениям и фатальным исходам.
В целом, в критических случаях могут иметь место
не только тромбы, но и серьезные кровотечения.
В таких случаях ДВС синдром с супрессией
фибринолиза сменяется на
ДВС синдром с активацией фибринолиза.

COVID-19: биомаркеры коагулопатии



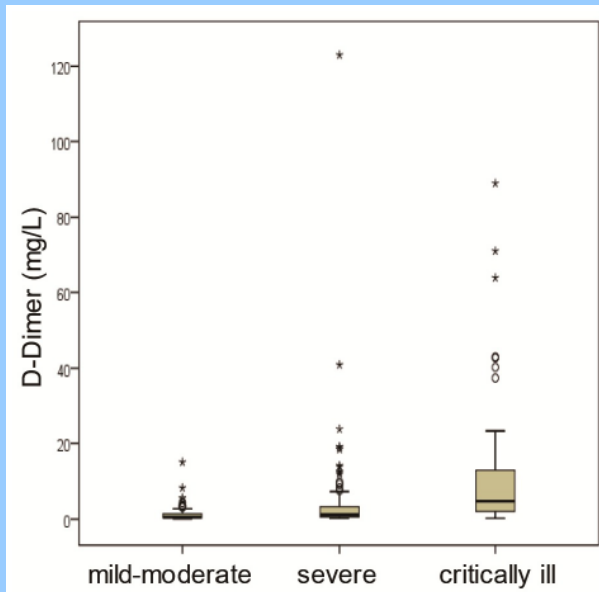
Д-димер – маркер *гипер*коагуляции

Измерение при поступлении.

Пациенты с Д-димером, повышенным в 3-5 раз, должны быть госпитализированы при отсутствии других признаков COVID-19.

При Cut-off - 2,0 мкг/мл, чувствительность 92,3%, специфичность 83,3%

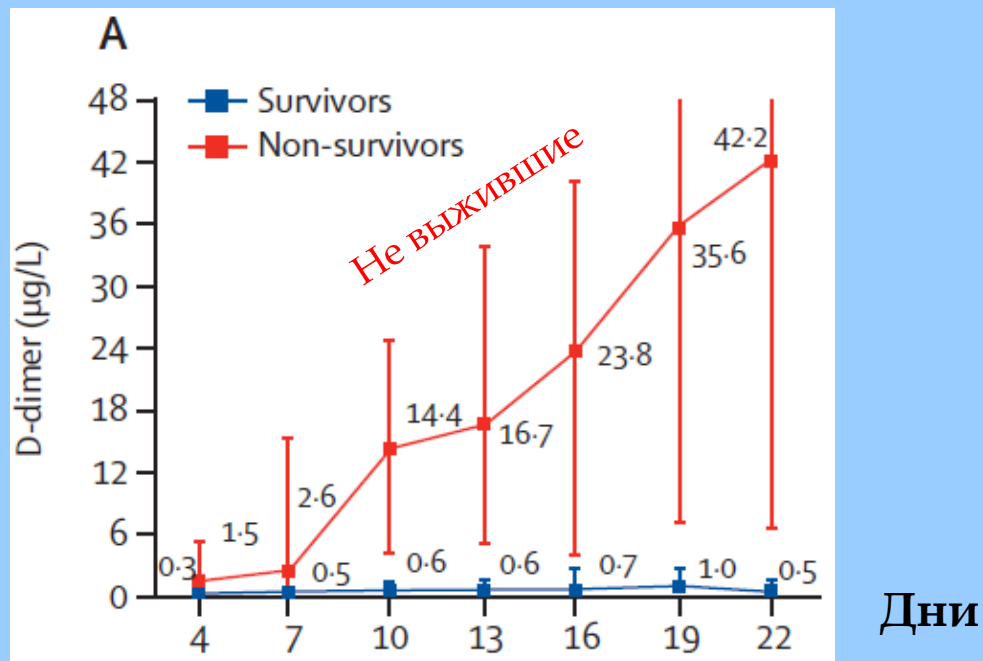
У умерших Д-димер - 5,2 мкг/л
у выживших - 0,6 мкг/л



Умеренный Тяжелый Критический

Yao Y et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. J Intensive Care. 2020.

Динамика Д-димера у **ВЫЖИВШИХ** и **не ВЫЖИВШИХ** пациентов с COVID-19

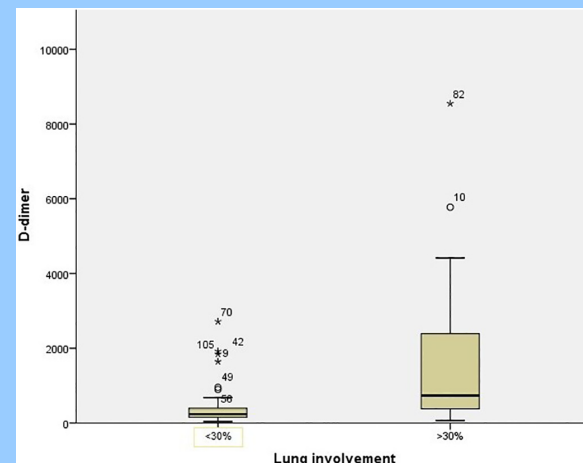
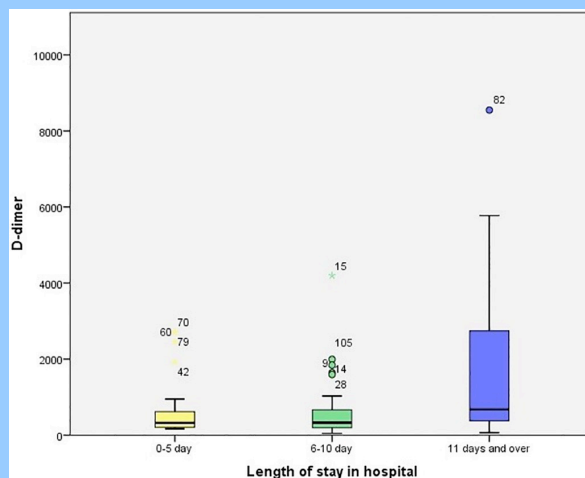
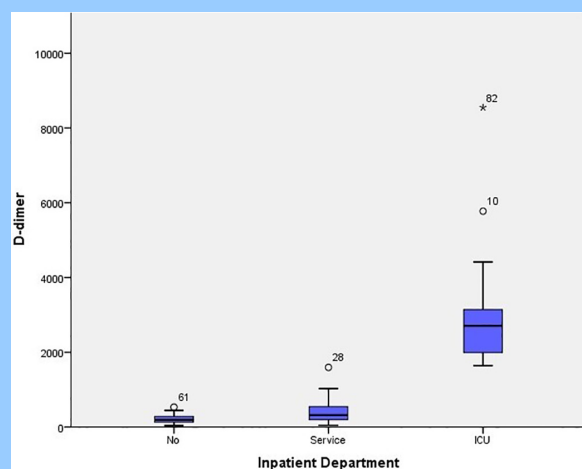


Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

COVID-19: Д-димер – связь с клиническими показателям

Д-димер > 243 нг/мл у 63.3% (76/120) пациентов.

У пациентов ОИТ, медиана - 3144.50 ± 1709.4 (1643–8548) нг/мл.



Положительная корреляция:-возраст, длительность госпитализации, поражение легких, фибриноген, количество нейтрофилов, отношением нейтрофилы/лимфоциты, отношением тромбоциты/лимфоциты.

При пограничном уровне 370 нг/мл риск повреждения легких: чувствительность – 77%, специфичность – 74%.

COVID-19: Д-димер, частота повышения уровни и прогноз

КНР. Первые пациенты –при поступлении у 46%
пациентов высокий Д-димер (≥ 0.5 мкг/л).

При тяжелом COVID-19 высокий Д-димер у 60%.

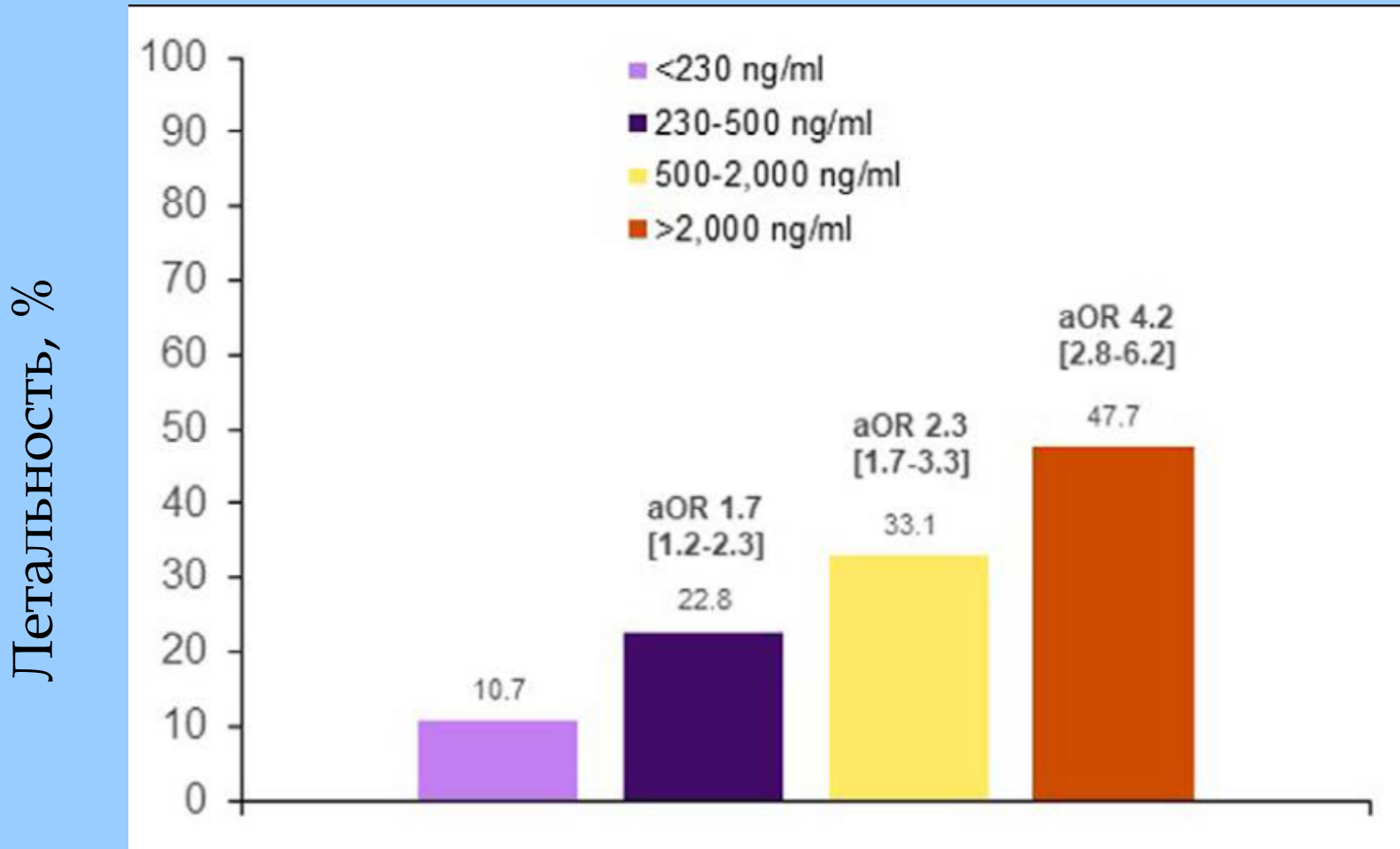
У умерших Д-димер 2.1 мг/л против 0,6 мкг/л
у выживших (3,5 раза выше).

В другом исследовании, у выживших
Д-димер 5,2 мг/л против 0,6 мкг/л у выживших.

При превышении пограничного уровня 1,0 мкг/л
риск смертности – 18,4.

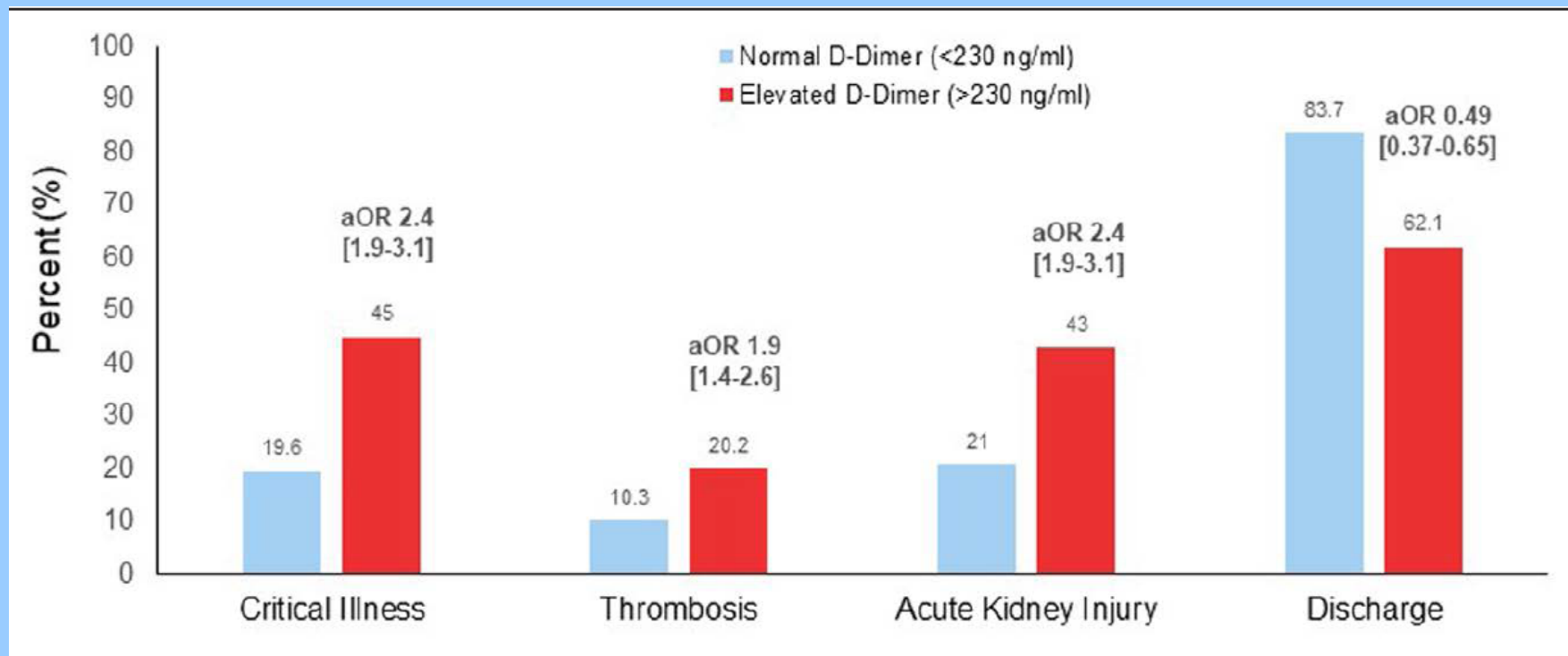
García-Ortega A et al. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. J Thorac Dis. 2021 Feb;13(2):1239-1255.

COVID-19: Д-димер и летальность



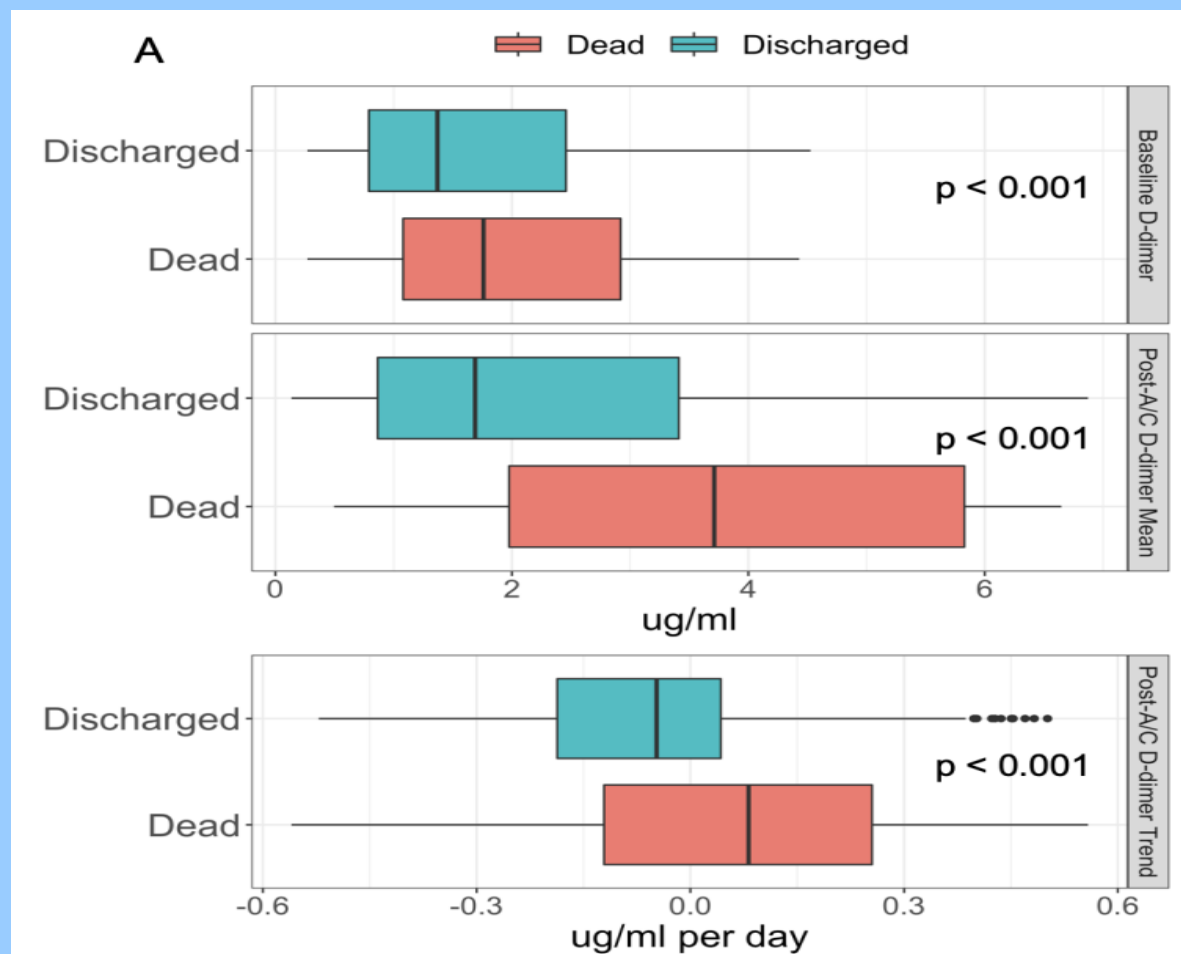
Berger JS et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Oct;40(10):2539-2547.

COVID-19: неблагоприятные события, ассоциированные с повышенным Д-димером



Berger JS et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Oct;40(10):2539-2547.

COVID-19: D-dimer - прогностическое значение после антикоагулянтной терапии



При поступлении,
мкг/мл

После терапии,
мкг/мл

После терапии,
мкг/мл/день

Song X et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker of COVID-19 mortality. ERJ Open Res. 2021 Jul 5;7(3):00018-2021

COVID-19: D-dimer - прогностическое значение после антикоагулянтной терапии

N=1835, получали гепарин, енохарапарин
и/или аrixaban.

При мониторинге Д-димера оценивали скорость
изменения его концентрации (мкг/мл/день)

Смертность:

Высокая скорость повышения - 49%,

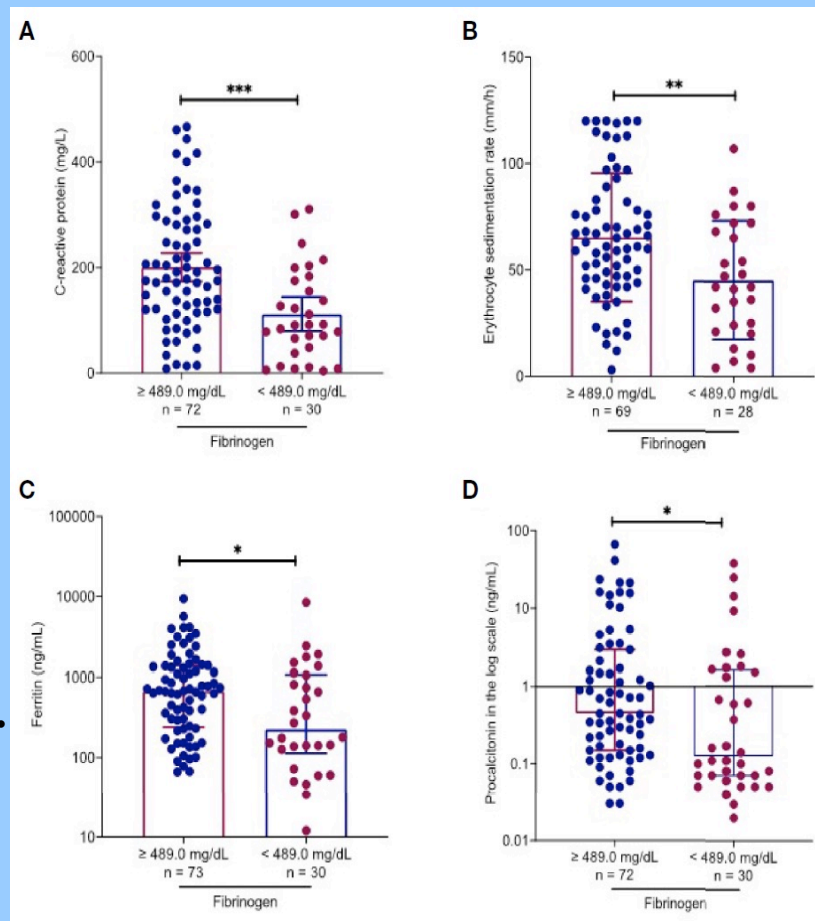
Низкая скорость повышения - 21%

Высокая скорость снижения - 27%

Низкая скорость снижения - 9%

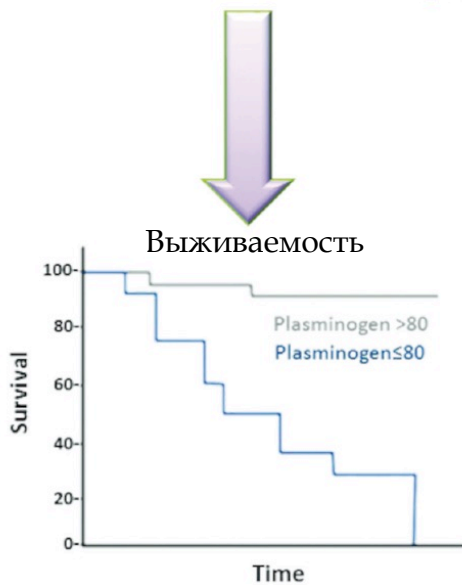
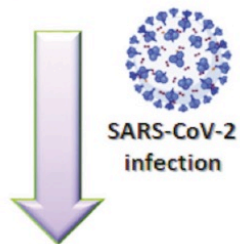
Song X et al. Post-anticoagulant D-dimer is a highly prognostic biomarker
of COVID-19 mortality. ERJ Open Res. 2021 Jul 5;7(3):00018-2021

COVID-19: повышенный фибриноген – предиктор тяжести болезни

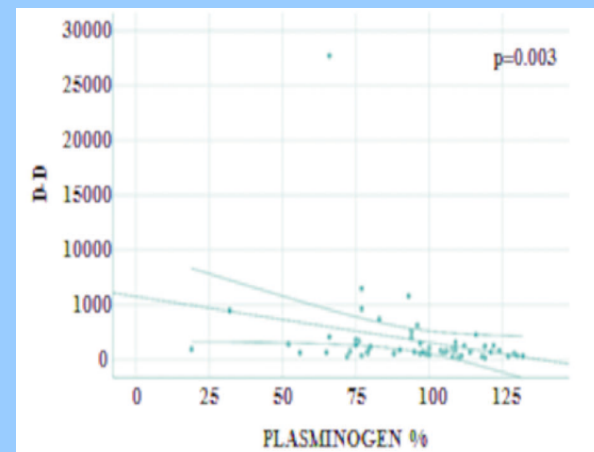
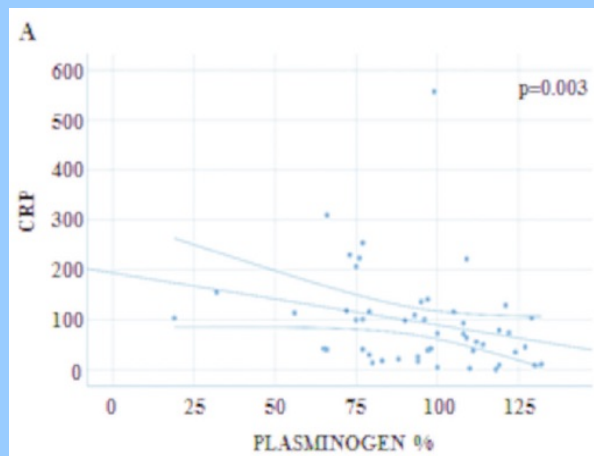


N= 119, у 77,3% - тяжелый COVID-19, 59.5% в ОИТ. Повышенный фибриноген у 67,2%. Его уровни положительно связаны с

- тяжестью болезни,
- маркерами воспаления, но не с маркерами дисфункции миокарда. Пограничный уровень при поступлении – 528,0 мг/дл. - предиктор тяжести заболевания, AUC ROC – 0,72.



COVID-19: снижение плазминогена и утяжеление коагулопатии



Снижение плазминогена (> 80%) связано с повышением маркеров:

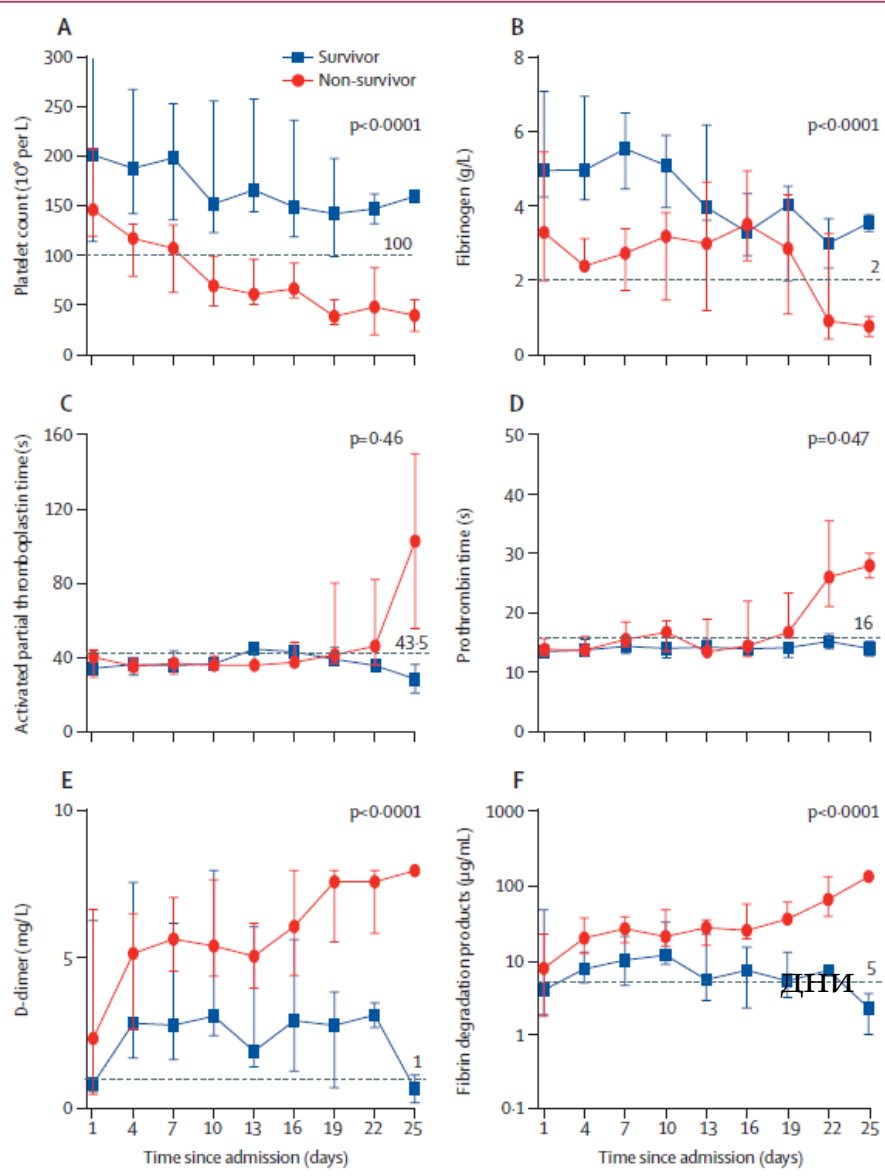
- воспаления (ИЛ-6, СРБ);
- коагуляции (Д-димер, АЧТВ); и
- органной дисфункции (глюкоза, креатинин).

Della-Morte D et al. Low level of plasminogen increases risk for 50 mortality in COVID-19 patients. Cell Death Dis. 2021 Aug 5;12(8):773

COVID-19: динамика биомаркеров коагуляции

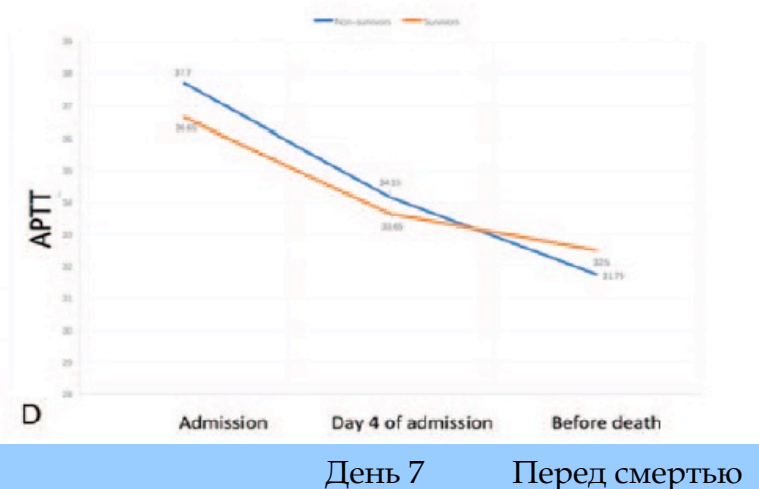
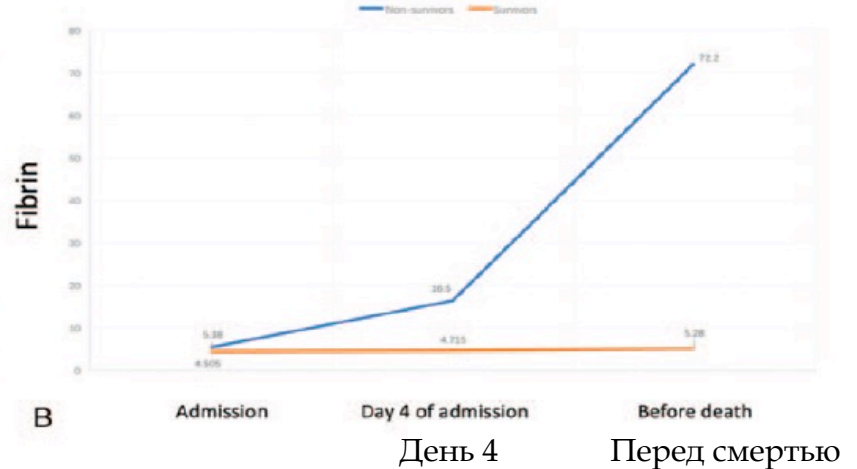
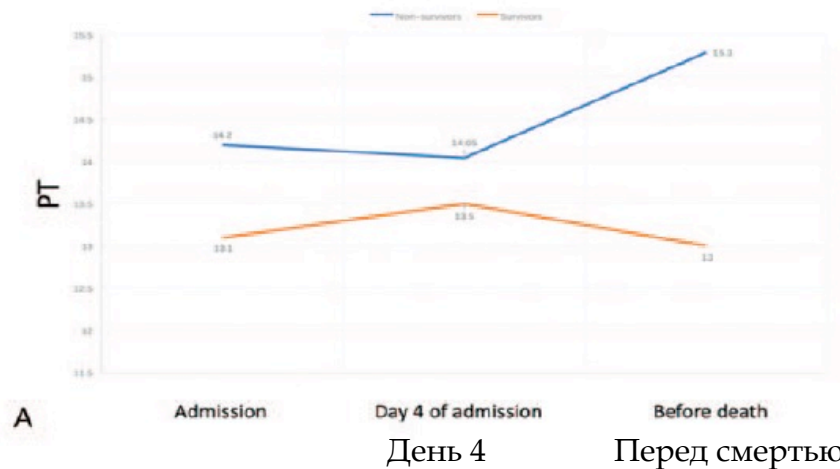
466 пациентов,
Wuhan Union Hospital,
Китай

Выжившие
Не выжившие

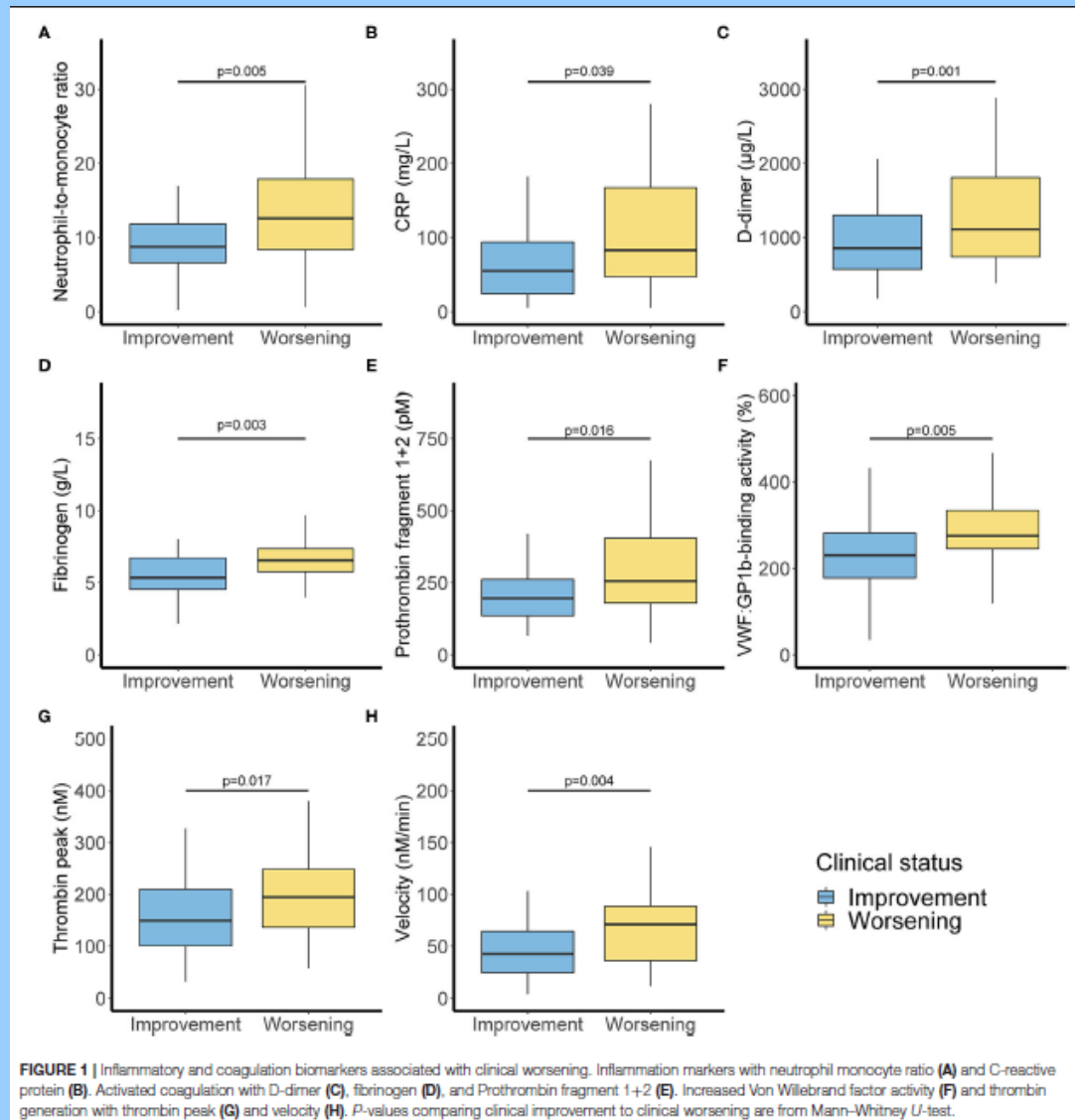


Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e671-e678

COVID-19: динамика маркеров гемостаза у **ВЫЖИВШИХ** и **НЕ ВЫЖИВШИХ**



COVID-19: уровни маркеров коагуляции, прогнозирующие изменение клинического статуса



COVID-19: тромбовоспаление

- Цитокиновый шторм индуцирует гипервоспаление в эндотелии кровеносных сосудов,
- Sars Cov-2 инфицирует лимфоциты и вызывает лимфопению, что инактивирует иммунитет,
- Утяжеление гипервоспаления стимулирует образование тромбозов,
- Тромбозы усиливают гипервоспаление,
- Прогрессирующее тромбовоспаление распространяется по организму и повреждает органы

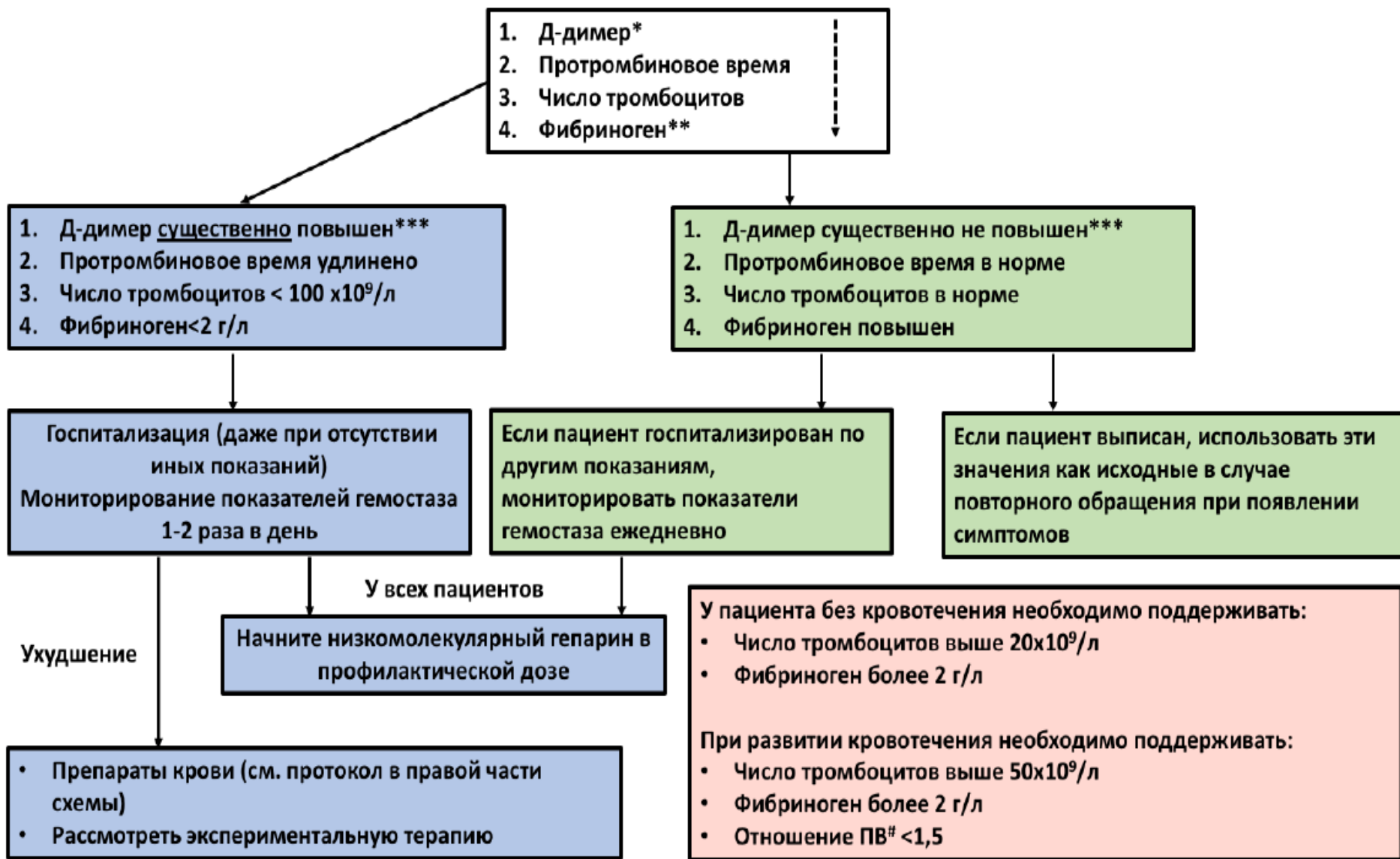
ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

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 (обязательный список*) x 1 раз в 2-3 дня	Обязательные биохимические исследования*, электролиты, альбумин, лактат – ежедневно и по показаниям
	Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген,) x 1 раз в 2-3 дня D-димер по показаниям	Контроль гемостаза: D-димер при поступлении в ОРИТ далее по показаниям. Коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген) при поступлении, далее по показаниям, но не реже 1 раза в 2-3 дня
	СРБ не позднее 24 часов от поступления, далее – не реже 2 раз в неделю; прокальцитонин и ферритин по показаниям; ИЛ-6 при доступности	СРБ – не реже 1 раза в 2 дня, прокальцитонин по показаниям при подозрении на бактериальную инфекцию и сепсис; ферритин, тропонин при поступлении и в динамике по показаниям; ИЛ-6, NT-proBNP/BNP, Т- и В-лимфоциты при доступности

* Перечень обязательных биохимических исследований: мочевины, креатинина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, лактатдегидрогеназы

Алгоритм управления коагулопатией при COVID-19 на основе простых лабораторных маркеров



Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)



Точное количественное измерение:
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Один анализ – один картридж
6 каналов для одновременного
измерения в режиме «произвольный
выбор»

Измерения при COVID-19:

Д-димер

Пресепсин

Высокочувствительный СРБ

Высокочувствительный тропонин I

NTproBNP

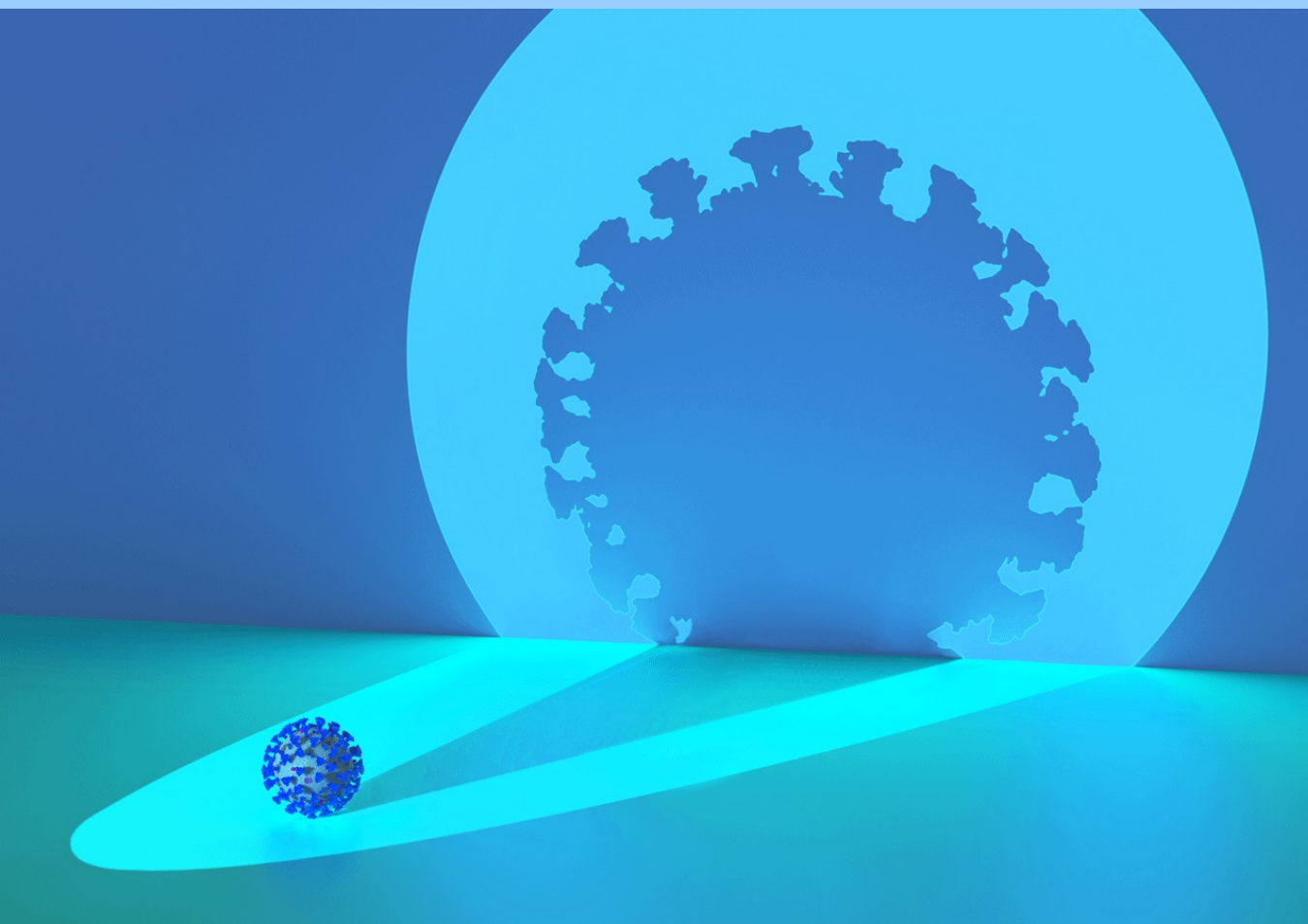
Миоглобин

КК-МБ

Спасибо, доктор!



Китай. После 16 дней терапии и при выписке из больницы пятилетняя COVID пациентка благодарит врачей за лечение.⁵⁸



Остановим COVID-19 в Новом году!