

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-11-3-8

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

И. И. Тютрин^{1,*}, О. Г. Шитикова¹, Д. С. Слизович², Е. А. Борзов¹,
В. Ф. Клименкова¹, В. В. Удуг³

Изучены изменения системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) в остром и периоде реконвалесценции при COVID-19. Мониторинг нарушений РАСК осуществлялся методами клинической гемостазиограммы и методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ). Определено, что расстройства системы РАСК имели неспецифический характер и, если в остром периоде проявлялись гипер-, либо гипокоагуляцией, то в период восстановления выявлена структурная и хронометрическая гиперкоагуляция. Под контролем НПТЭГ расстройства корректировались: в остром периоде низкомолекулярными гепаринами, препаратами крови и ингибиторами фибринолиза, а на амбулаторном этапе арсенал терапии был дополнен сулодексидом и антиагрегантами. Для персонализированной коррекции гемостатического потенциала (ГП) применена оценка следующих показателей НПТЭГ: для назначения ангиопротекторов и антиагрегантов времени реакции (t_1) менее 0,9 мин, а константы тромбиновой активности (КТА) более 40 о.е. Антикоагулянты назначали при снижении времени достижения “точки желирования” (t_2) до 4,7 мин и увеличении индекса коагуляционного драйва (ИКД) более 50 о.е. Коррекцию фибринолитической активности проводили при интенсивности полимеризации сгустка (ИПС), превышающей 20 о.е., снижении времени образования поперечно-сшитого фибрина (t_5) до 27 мин и превышении более, чем на 15 % интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС). Граничные значения показателей НПТЭГ были доведены до умеренной гипокоагуляции или референсных данных нормокоагуляции. Персонализация противотромботической терапии позволила избежать тромбо-геморрагических осложнений (ТГО) на этапах лечения.

Ключевые слова: COVID-19; низкочастотная пьезотромбоэластография; гемостаз; противотромботические лекарственные средства.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, может протекать в бессимптомных и клинически выраженных вариантах. Её тяжелое течение сопровождается интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, центральной и периферической нервной системы с риском развития осложнений: острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тромбозы и тромбоэмболия, геморрагии, сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности [2, 9]. При этом, в прогрессирующей заболеваемости, расстройства систе-

мы гемостаза приобретают ключевое значение [1, 3, 9]. Именно поэтому для предупреждения развития серьезных тромбо-геморрагических расстройств в протоколы лечения включены антикоагулянты [2, 9].

При этом вопрос о подборе доз противотромботических лекарственных средств и мониторинге их эффективности остается открытым [4], поскольку методы оценки системы гемостаза, предлагаемые современными рекомендациями: D-димер, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбоциты [2, 9, 11] не позволяют получать полную информацию о функциональном состоянии системы гемостаза. В этом плане большой интерес вызывает метод НПТЭГ, позволяющий получать интегральную информацию о функциональном состоянии системы гемостаза (его сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического и антикоагулянтного звеньев) и контролировать эффективность терапии гемостазиологических расстройств [8].

Цель: оценить функциональное состояние системы гемостаза у пациентов в острый период COVID-19 и

¹ ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава РФ, Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2.

² ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский политехнический университет”, Россия, 634034, Томск, пр. Ленина, 30.

³ “НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга” Томского НИМЦ, Россия, 634028, Томск, пр. Ленина, 3.

* e-mail: ityutrin@yandex.ru

на этапе реконвалесценции для назначения таргетной коррекции выявленных расстройств.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

18 пациентов обследованы и получали лечение в респираторном госпитале на базе ОГБУЗ МСЧ № 2 г. Томска и в клиниках СибГМУ. 9 больных с ОРДС до купирования острого состояния получали лечение в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР). После

Таблица 1. Клинико-фармакологическая характеристика пациентов с COVID-19

Количество пациентов, наблюдаемых на этапах лечения: в отделении анестезиологии-реанимации и в терапевтическом отделении	9 (50 %)
Количество пациентов, наблюдаемых только на этапе реабилитации в терапевтическом отделении	9 (50 %)
Средний возраст (лет)	49 ± 13,2
Пол муж/жен	56 %/44 %
Наличие сопутствующих заболеваний:	
I11.9 Гипертоническая болезнь	15
I70 Атеросклероз	11
° E11 Сахарный диабет II типа	1
D53.9 Анемия	2
K74 Фиброз и цирроз печени	1
E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом	1
I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей	1
Пациенты, получавшие терапию в острый период COVID-19	
Противовирусную	18
Антибактериальную	13
Вазопрессоры	2
Глюкокортикоиды	2
° НПВС	11
Гипотензивную	15
Гипогликемическую	5
Гепатопротекторную	3
Пациенты, получавшие терапию в период реабилитации COVID-19	
Противовирусную	12
Антибактериальную	15
Вазопрессоры	2
Глюкокортикоиды	6
НПВС	8
Муколитическую	15
Гипотензивную	1
Гипогликемическую	7
Гепатопротекторную	3
Средняя продолжительность лечения в стационаре/ОАР (сут)	8 ± 2
Средний индекс оксигенации (PaO ₂ :FiO ₂) при поступлении/выписке	200 ± 45/ 350 ± 30
Средняя продолжительность реабилитации (сут)	60 ± 3

купирования ОРДС и коррекции гемостазиологических расстройств они для реабилитации были переведены в терапевтическое отделение (ТО). Еще 9 пациентов, перенесших COVID-19 и получивших стандартную терапию, обследовали и лечили в ТО с этапа реабилитации. В соответствии с требованиями Хельсинкской декларации все пациенты были ознакомлены с условиями исследования и предупреждены о возможных последствиях, ими были подписано информированное согласие. При поступлении в ОАР, по данным ПЦР, у всех был обнаружен антиген SARS-CoV-2 и иммуноглобулины IgM 6,1 ± 4,2 Ед/мл и IgG = 10,2 ± 5,1 Ед/мл. В острой фазе заболевания у обследованных на МС-КТ органов грудной клетки были выявлены характерные для SARS-CoV-2 интерстициальные изменения легочной ткани. Описательная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Параметры коагулограммы определялись на полуавтоматическом коагулометре HELENAC-4 (HELENA, Bioscience, Европа). D-димер определяли с использованием моноклональных антител. Функциональное состояние системы гемостаза оценивали с помощью метода НПТЭГ на тромбоэластографе АРП-01М “Меднорд”, ФРС № 2010/09767 с соблюдением стандартных условий. Определение гемостатического потенциала (ГП) проводили с использованием компьютерной программы ИКС “ГЕМО-3” [7, 8].

Таргетную коррекцию выявленных расстройств гемостаза проводили в соответствии с “Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19, Версия 10”, применяя:

в ОАР: НМГ (Эноксапарин натрия, Надропарин кальция), ингибитор фибринолиза — Транексам (Транексамовая кислота), свежемороженную плазму;

на амбулаторном этапе: Вессел Дуэ Ф (Сулодексид) (Alphasigma, С.п. А., Италия), Кардиомагнил (Takeda Pharmaceuticals, Германия), Курантил (Berlin Chemie, Германия).

Критериями эффективности противотромботической терапии считали следующие значения показателей НПТЭГ: $t_1 = 2,4$ [1,8 – 3,6] мин, КТА = 16,9 [14,3 – 27,3] о.е., $t_3 = 16,8$ [15,4 – 22,1] мин, ИКД = 18,76 [16,3 – 28,2] о.е., МА = 482 [472 – 502] о.е., $t_5 = 47,8$ [38,8 – 51,2] мин, ИПС = 12,7 [9,8 – 16,2] о.е.

Полученные в работе количественные данные обработаны с привлечением программ Microsoft Excel и SPSS 13.0 для Windows. Оценивали количественные данные, представленные в виде Me [LQ; UQ] (где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни и T-критерий Вилкоксона парных сравнений (где p — достигнутый уровень значимости). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

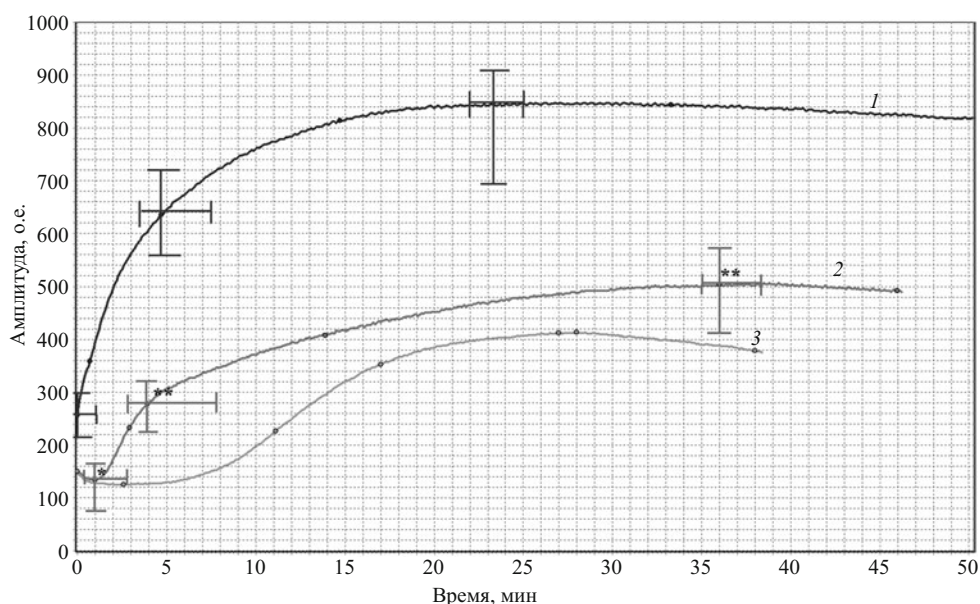


Рис. 1. Фенотип гемостатического потенциала у пациентов с COVID-19 ($n = 9$) при поступлении в ОАР: 1 — структурная и хронометрическая гиперкоагуляция ($n = 5$); 2 — хронометрическая гиперкоагуляция и структурная гипокоагуляция ($n = 3$), 3 — структурная и хронометрическая гипокоагуляция с активацией фибринолиза ($n = 1$).

Достигнутый уровень значимости: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных в остром периоде COVID-19, при поступлении в ОАР респираторного госпиталя, по данным коагулограммы выявлено удлинение ПТВ и АЧТВ, увеличение концентрации фибриногена и уровня D-димера. Тромбоцитопения носила умеренный характер (табл. 2).

По результатам коагулограммы, на фоне активации процессов внутрисосудистого тромбообразования (увеличение D-димера), имеет место гипокоагуляционный сдвиг (увеличение АЧТВ и снижение числа тромбоцитов). Тем не менее, в клинических рекомендациях указано, что всем госпитализированным с COVID-19 показаны антикоагулянты как минимум в профилактической дозе. [4]. При этом единого мнения и алгоритма назначения и контроля за антикоагулянтной терапией по клинической коагулограмме нет, а выбор препарата, доз и частоты его применения остается прерогативой лечащего врача [4, 7, 8].

Для решения этой проблемы в работе был использован метод НПТЭГ, позволяющий оценивать эффективность коррекции гемостазиологических расстройств (табл. 3) [7, 8].

При поступлении в ОАР по данным НПТЭГ было выявлено, что у 5 больных имеет место хронометрическая и структурная гиперкоагуляция на всех этапах фибринолиза ($t_1 = 0,0$ (0 – 0,9) мин, КТА = 122 (96,2 – 148,3), $t_3 = 4,7$ (2,8 – 7,6) мин, ИКД = 80,64 (76,2 – 132,8), $t_5 = 23,4$ (19,6 – 27,6) мин, МА = 801 (672 – 882), ИПС = 25,32 (24,7 – 28,9) (рис. 1, график 1), у 3 больных — хронометрическая гиперкоагуляция и структурная гипокоагуляция ($t_1 = 1,0$ (0,6 – 3,2) мин,

КТА = 52 (36,2 – 68,3), $t_3 = 3,9$ (2,8 – 7,8) мин, ИКД = 36,64 (26,2 – 56,8), ИПС = 10,28 (9,7 – 18,9), МА = 456 (556 – 387) (рис. 1, график 2), а у 1 пациента, принимавшего за несколько дней до госпитализации НПВС, — хронометрическая и структурная гипокоагуляция с гиперфибринолизом более 15 о.е. (рис. 1, график 3).

Очевидно, что при такой вариабельности фенотипов ГП, проведение стандартной терапии неоправданно, так как при гипокоагуляционном состоянии ГП риск развития геморрагических осложнений от применения антикоагулянтов значительно возрастает. Для коррекции наблюдаемых расстройств системы гемостаза и фибринолиза, под контролем НПТЭГ, назначалась таргетная терапия по индивидуальному алгоритму: “препарат” и “продолжительность” + “доза” и режим применения. Пациенты со структурной и хронометрической гиперкоагуляцией получали

Таблица 2. Показатели коагулограммы у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации

	Пациенты с COVID-19 ($n = 9$) Me [LQ, UQ]	Физиологические девиации показателей (контроль)
АЧТВ, с	38 [32,3; 40,4]***	24 – 34
ПТВ, с	16,1 [14,1; 18,5]	11 – 18
Фибриноген, г/л	7,7 [4,2; 8,4]**	2 – 4
D-димер, нг/мл	526 [362; 544]***	< 250
Тромбоциты *, $10^9/л$	203 [135; 243]	180 – 320

Достигнутый уровень значимости: ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$, по сравнению с контролем.

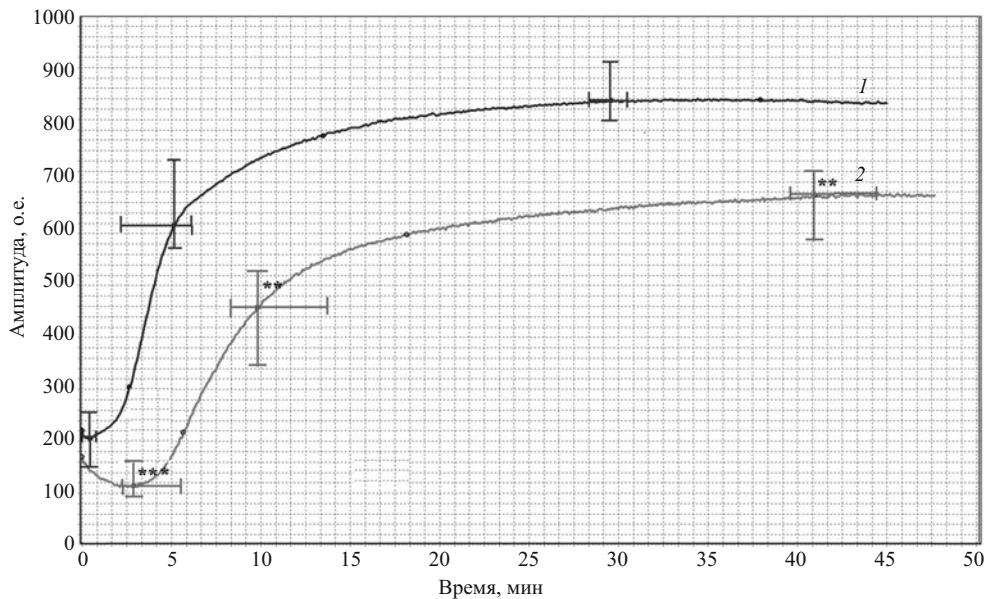


Рис. 2. Подбор персонализированной таргетной терапии для коррекции ГП у пациентки после перенесенного COVID-19: 1 — без коррекции ГП ($n = 9$); 2 — с коррекцией состояния ($n = 18$).

Достигнутый уровень значимости: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

антиагреганты и НМГ, пациентам с хронометрической гиперкоагуляцией и структурной гипокоагуляцией под контролем НПТЭГ назначали свежемороженную плазму и индивидуально подбирали НМГ, пациенту с гипокоагуляцией и усиленным фибринолизом (ИРЛС свыше 15 %) коррекцию проводили транексамом в дозе 500 – 1000 мг/сут с дальнейшим подбором доз антикоагулянта по критериям, указанным в табл. 3. Благодаря предложенной тактике все наблюдаемые пациенты были выписаны из отделения реанимации, на фоне умеренной гипокоагуляции и улучшения состояния. Из ОАР для дальнейшей реабилитации пациентов переводили в терапевтические отделения, где продолжали терапию НМГ под контролем НПТЭГ по критериям табл. 3.

Следующий раздел представлен данными изучения и коррекции нарушений гемостаза на этапе реабилитации 9 пациентов, получавших коррекцию ГП в ОАР и

9 пациентов, ранее перенесших COVID-19. У всех обследованных на МС-КТ были выявлены остаточные изменения легочной ткани различной степени выраженности при отрицательном ПЦР-исследовании на антиген SARS-CoV-2 и высоком титре IgG. Субъективно пациенты отмечали астенический синдром, нарушение сна, повышенную тревожность, нарушение краткосрочной памяти, парестезии, нарушение обоняния и вкуса, алопецию. Пациенты получали лекарственную терапию в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (табл. 1).

По данным НПТЭГ, у 9 пациентов, вошедших в исследование без предварительной коррекции, ГП соответствовал структурной и хронометрической гиперкоагуляции: $t_1 = 0,6$ (0 – 1,2) мин, КТА = 62 (56,2 – 78,8), $t_3 = 5,2$ (3,8 – 6,6) мин, ИКД = 58,64 (56,2 – 78,8), МА = 625 (572 – 668), $t_5 = 25,4$ (19,2 – 31,8) мин, ИПС = 18,32 (14,7 – 25,8) (рис. 2,

Таблица 3. Граничные значения показателей НПТЭГ для достижения контролируемой гипокоагуляции и фибринолиза

Показатель	Критерии эффективности терапии	Показатели при нормокоагуляции Ме [LQ; UQ] [7, 8]
t_1 , мин	увеличение не менее чем в 2 раза	0,7 [0,3; 0,9]
КТА, о.е.	снижение в 2 – 2,5 раза	29,4 [25; 38]
t_3 , мин	увеличение не менее чем в 2 раза	7,6 [5,9; 9,2]
ИКД, о.е.	снижение в 2 – 2,5 раза	37,6 [32,5; 43,5]
ИПС, о.е.	уменьшение не менее 50 %	16,75 [13,65; 19,65]
t_5 , мин	увеличение не менее чем на 30 – 80 %	34 [27; 38]
ИРЛС, %	уменьшение не менее чем на 15 %	0,9 [0,1; 2,5]

Примечания: t_1 — время реакции; КТА — константа тромбиновой активности; t_3 — “точка желирования”; ИКД — индекс коагуляционного драйва; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; t_5 — время образования поперечно-сшитого фибрина; ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка.

график 1). У 9 пациентов с медикаментозной коррекцией нарушений гемостаза в ОАР ГП соответствовал умеренной структурной и хронометрической гипокоагуляции: $t_1 = 2,4$ (1,8 – 3,6) мин, КТА = 16,9 (14,3 – 27,3), $t_3 = 16,8$ (15,4 – 22,1) мин, ИКД = 18,76 (16,3 – 28,2), МА = 482 (472 – 502), $t_5 = 47,8$ (38,8 – 51,2) мин, ИПС = 12,7 (9,8 – 16,2) (рис. 2, график 2). В этой группе противотромботическую профилактику проводили сулодексидом по 750 ЛЕ (липопротеинлипазная единица) 3 раза в сутки.

В группе из 9 пациентов с выявленной структурной и хронометрической гиперкоагуляцией для снижения выявленной высокой агрегационной активности форменных элементов крови применяли антиагреганты: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид (блокатор ЦОГ) в дозе 150 мг/через день и дипиридамол (блокатор фосфодиэстеразы и обратного захвата адеозина) — 25 – 75 мг/день. Для коррекции вирус-индуцированных повреждений эндотелия, в большей степени определяющих выявленные изменения ГП, использовали сулодексид [5, 6, 11 – 14].

Выбранная комбинация препаратов была необходима для потенцирования эффекта препаратов в отношении сосудистой стенки и нормализации процессов тромбообразования. В условиях проводимой терапии под контролем НПТЭГ через 2 сут характеристики ГП укладывались в референсные значения умеренной гипокоагуляции (рис. 2, график 2). Состояние пациентов и показатели НПТЭГ мониторировались в течение 2 мес. Проведение обозначенной терапии обеспечивало поддержание ГП в референсных пределах умеренной гипокоагуляции. У пациентов, вошедших в исследование, в остром и периоде реконвалесценции не было зарегистрировано ТГО. Во всех случаях, по окончании 2 мес реабилитации, пациенты субъективно отмечали улучшение самочувствия, исчезновение отдышки, тяжести за грудиной, уменьшение астенического синдрома, нормализацию сна, снижение миалгических и суставных болей, улучшение когнитивных функций, снижение тревоги, восстановление обоняния.

Таким образом, коррекция нарушений системы гемостаза в остром и периоде реконвалесценции должна быть адресной, начинаться в отделениях ОАР, продолжаться в общетерапевтических отделениях и после выписки больного из стационара. Мониторинг фенотипа ГП с помощью НПТЭГ (1 – 2 раза в сутки) необходим для персонализированной коррекции выявленных отклонений с помощью антиагрегантов, ангиопротекторов, антикоагулянтов, и ингибиторов фибринолиза. Ключевыми критериями подбора препарата, его дозы, продолжительности и режима применения являются следующие характеристики НПТЭГ: t_1 , мин; КТА, о.е.; t_3 , мин; ИКД, о.е.; ИПС, о.е.; t_5 , мин; ИРЛС, %.

ВЫВОДЫ

1. В острый период инфекционного процесса изменения ГП, оцениваемого методом НПТЭГ, характеризовались требующими лекарственной коррекции вариантами нарушений фибриногенеза: хронометрической и структурной гиперкоагуляцией; хронометрической гиперкоагуляцией и структурной гипокоагуляцией; хронометрической и структурной гипокоагуляцией с гиперфибринолизом.

2. При отсутствии лекарственной коррекции ГП в острый период, на этапе реконвалесценции у всех обследованных пациентов выявлена структурная и хронометрическая гиперкоагуляция на всех этапах фибриногенеза.

3. Для персонализированной коррекции ГП применен метод НПТГ с оценкой и мониторингом: при назначении ангиопротекторов и антиагрегантов уровней t_1 и КТА, при назначении антикоагулянтов величин t_3 и ИКД, а при коррекции фибринолитической активности — значений ИПС, t_5 и ИРЛС, до достижения умеренной гипокоагуляции или референсных данных нормокоагуляции: $t_1 = 2,4$ [1,8 – 3,6] мин, КТА = 16,9 [14,3 – 27,3] о.е., $t_3 = 16,8$ [15,4 – 22,1] мин, ИКД = 18,76 [16,3 – 28,2] о.е., МА = 482 [472 – 502] о.е., $t_5 = 47,8$ [38,8 – 51,2] мин, ИПС = 12,7 [9,8 – 16,2] о.е., ИРЛС = 0,9 [0,1; 2,5].

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Б. Болевич, *Сеченовский вестник*, **11**(2), 50 – 61 (2020); doi: 10.47093 / 2218-7332.2020.11.2.50-61.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19, Версия 10, Москва (2021).
3. Г. М. Галстян, *Пульмонолог.*, **30**(5), 645 – 657 (2020); doi: 10.18093 / 0869-0189-2020-30-5-645-657.
4. А. В. Губкин, Р. И. Шабуров, С. В. Черемушкин и др., *Гематол. Трансфуз.*, **1**(7), 90 – 97 (2021).
5. М. Р. Кузнецов, И. В. Решетов, О. В. Папышева и др., *Леч. дело*, **2**, 66 – 72 (2020); doi: 10.24411 / 2071-5315-2020-12213.
6. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс и др., *Вестн. Рос. академии мед. наук*, **7**(67), 50 – 57 (2012).
7. И. И. Тютрин, В. В. Удут, *Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств*, Издательский дом Томского гос. ун-та, Томск (2016).
8. В. В. Удут, И. И. Тютрин, М. А. Соловьев и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(11), 10 – 17 (2017).
9. B. Bikdeli, M. V. Madhavan, D. Jimenez, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **75**(23), 2950 – 2973 (2020); doi: 10.1016 / j.jacc.2020.04.031.
10. L. S. Coleman *Adv. Biosci. Biotechnol.*, **3**, 459 – 503 (2012); doi:10.4236 / abb.2012.324065.
11. C. Demopoulos, S. Antonopoulou, T. C. Theoharides, *BioFactors*, **46**(6), 927 – 933 (2020); doi: 10.1002 / biof.1696.
12. P. Ditano-Vázquez, J. D. Torres-Peña, F. Galeano-Valle, et al., *Nutrients*, **11**(11), 128 – 133 (2019); doi: 10.3390 / nu11112833.
13. A. J. Gonzalez-Ochoa, J. D. Raffetto, A. G. Hernández, et al., *ThrombHaemost.*, 473 – 484 (2021); doi: 10.1055 / a-1414-5216.

14. R. V. Patel, B. M. Mistrya, S. K. Shindeb, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **15**(155), 889–904 (2018); doi: 10.1016 / j.ejmech.2018.06.053.

Поступила 31.07.21

PERSONALIZED CORRECTION OF HEMOSTASIS SYSTEM DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19

I. I. Tyutrin^{1,*}, O. G. Shitikova¹, E. D. Slizevich², E. A. Borzov¹,
V. F. Klimenkova¹, and V. V. Udut³

¹ Siberian State Medical University, Moskovsky Tract 2, Tomsk, 634050 Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, prosp. Lenina 30, Tomsk, 634050 Russia

³ E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Lenina 30, Tomsk, 634028, Russia

* e-mail: ityutrin@yandex.ru

Violations of the hemostasis (blood aggregation control, BAC) system in patients with COVID-19 in the acute period and at the stage of convalescence have been studied and methods of targeted correction of the identified disorders are considered. Prevention of serious complications related to COVID-19 infection requires complex assessment of the hemostasis system and prompt correction of disorders. Methods of clinical hemostasiograms and low-frequency piezothromboelastography (LPTEG) provide comprehensive and informative assessment of functional state of the BAC system and monitoring of the effectiveness of therapy, both in hospital and on outpatient basis. It was established that hemostasis system disorders had unspecified character with hyper- or hypocoagulation in the acute period and structural or chronometric hypercoagulation in the recovery period. Under LPTEG monitoring in hospital, the identified disorders were corrected by low-molecular-weight (LMW) heparins, blood-based preparations, and fibrinolysis inhibitors; at the outpatient stage, the therapy was supplemented with sulodexide and anticoagulants. Personalized correction of the hemostatic potential was based on the following LPTEG parameters. Prescription of the anti-aggregant and vasoprotective therapy required that the response time (t_1) would be reduced below 0.9 min and thrombin activity (TA) constant increased above 40 relative units. The anticoagulant therapy was prescribed when the gelation point (t_2) decreased to 4.7 min and the coagulation drive intensity (CDI) index was above 50 relative units. The fibrinolytic activity was corrected when the clot polymerization intensity (CPI) index was above 20 relative units, the cross-linked fibrin formation time (t_3) decreased to 27 min, and the clot retraction and lysis intensity (CRLI) index exceeded 15%. The boundary values of these LPTEG parameters were adjusted at the levels of moderate hypercoagulation or reference normal coagulation. The LPTEG monitoring and personalization of the prescribed antithrombotic therapy allowed the risk of thrombo-hemorrhagic complications to be reduced at all stages of COVID-19 treatment.

Keywords: COVID-19; low-frequency piezothromboelastography; hemostasis; antithrombotic drugs.