

Информация для цитирования:

Мироненко Т.В., Ооржак О.В., Лейсле А.К., Довбета А.В., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рыбников С.В., Центр Я. NEAR MISS: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСХОДА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОАГУЛОПАТИЕЙ СЛОЖНОГО ГЕНЕЗА // Медицина в Кузбассе. 2023. №3. С. 70-74.

Мироненко Т.В., Ооржак О.В., Лейсле А.К., Довбета А.В., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рыбников С.В., Центр Я.

Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия,
Медицинский центр Сорока,
г. Беэр Шева, Израиль



NEAR MISS: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСХОДА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОАГУЛОПАТИЕЙ СЛОЖНОГО ГЕНЕЗА

COVID-19 приводит к цитокиновому шторму, системному воспалительному ответу и коагулопатии, которая является одним из самых неблагоприятных прогностических факторов. Коагулопатия при COVID-19 сопровождается выраженным повышением уровня D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена, тогда как отклонение других показателей (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) в начале болезни встречается относительно редко. При коагулопатии, связанной с COVID-19, необходимо проводить эмпирическую антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболий, а также стандартную поддерживающую терапию сепсис индуцированной коагулопатии или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Ключевые слова: COVID-19; нарушение свертываемости крови; коагулопатия; ДВС-синдром; антикоагулянтная терапия; профилактика

Mironenko T.V., Oorzhak O.V., Leisle A.K., Dovbeta A.V., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Rybnikov S.V., Moses K.B., Center Ya.

Kuzbass Clinical Hospital S.V. Belyaeva, Kemerovo State Medical University, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia
Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel

NEAR MISS: CLINICAL CASES OF COVID-19 OUTCOME IN PATIENTS WITH COMPLEX COAGULOPATHY

COVID-19 leads to a cytokine storm, a systemic inflammatory response, and coagulopathy, which is one of the worst prognostic factors. Coagulopathy in COVID-19 is accompanied by a pronounced increase in D-dimer and fibrin/fibrinogen breakdown products, while deviations in other parameters (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet count) at the onset of the disease are relatively rare. For coagulopathy associated with COVID-19, empiric anticoagulant therapy aimed at preventing venous thrombosis and thromboembolism, as well as standard maintenance therapy for sepsis-induced coagulopathy or disseminated intravascular coagulation syndrome, should be carried out.

Key words: COVID-19; bleeding disorders; coagulopathy; DIC; anticoagulant therapy; prevention

В 2020 году мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной штаммом SARS-CoV-2. ВОЗ сочла вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение, а 11 марта было объявлено о начале пандемии [1].

Известно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может привести к системной активации свертывания крови и тромботическим осложнениям. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют нарушения в системе свертывания крови, которые могут быть схожими с другими системными нарушениями коагулопатии, связанными с тяжелыми инфекциями, например, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови (ДВС-синдром) или тромботической микроангиопатией (ТМА).

Кроме того, актуальность выявления нарушений свертывания крови при COVID-19 становится все более очевидной из-за того, что у доли пациентов с тяжелой формой COVID-19 развиваются иногда нераспознанные венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения [2-4].

При тяжелом течении COVID-19 имеют место два разных патогенетических механизма нарушения свертывающей системы крови, проявляющиеся характерными клиническими симптомами. В легких и, возможно, других органах происходит локальное поражение эндотелия сосудов, приводящее к ангиопатии, активации и агрегации тромбоцитов с формированием тромбов и сопутствующему потреблению тромбоцитов. Системная гиперкоагуляция и гиперфибриногенемия значительно повышают вероятность

тромбоза крупных сосудов и тромбоэмболических осложнений [4, 5].

Повышение уровня фибриногена и VIII фактора, активация коагуляции, прямое повреждающее воздействие вируса на эндотелий, а также усиление взаимодействия тромбоцита с эндотелием сосуда играют важную роль в развитии тромботических осложнений. Кроме того, при COVID-19 может иметь место и повышенное свертывание в капиллярах легких. С другой стороны, международная организация по тромбозу и гемостазу в абсолютном числе случаев признала наличие ДВС-синдрома практически у всех тяжелых больных с COVID-19 [3-6].

Цитокиновый и тромботический штормы усугубляют состояние пациентов и определяют степень тяжести. Но есть и особенности. Возможно, при COVID-19 в первую очередь повреждается фибринолиз – часть системы гемостаза, которая обеспечивает процесс разрушения уже сформированных кровяных сгустков, выполняя тем самым защитную функцию предотвращения закупорки кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Отсюда синдром фибринирования при меньшей частоте геморрагических осложнений [5-8].

Временный алгоритм по диагностике и лечению коагулопатии при COVID-19 разработан ISTH (Международное общество специалистов по Тромбозу и гемостазу). Для определения прогноза у всех пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуется измерять следующие лабораторные маркеры: D-димер, ПТВ, тромбоциты и фибриноген. Уровень маркеров может помочь при выявлении пациентов, которым показана госпитализация и тщательный мониторинг лабораторных показателей. При ухудшении клинического состояния и/или параметров крови оправданным является перевод в ОИТ. Также следует рассмотреть вопрос о переливании препаратов крови или проведении «экспериментальной» терапии в зависимости от ситуации [2, 3, 9-11].

Выявлены наиболее типичные «находки» у пациентов с COVID-19 и коагулопатией. Повышенный уровень D-димера, относительно скромное снижение уровня тромбоцитов в периферической крови и удлинение протромбинового времени (ПВ), повышение уровня фибриногена до верхних границ нормы, повышение уровня ферритина, маркера проникновения в организм вирусов и бактерий. Некоторые белки оболочки коронавируса могут связываться с порфирином эритроцитов, нарушая его связь с железом и уменьшая количество гемоглобина, способного переносить кислород и углекислый газ. Это приводит к усилению воспалительных процессов в легких и повреждению легочной ткани [9-12].

Аномальные показатели свертывания крови, включая тромбоцитопению, повышенный D-димер, удлинение ПВ, АЧТВ и ДВС, с одной стороны, являются протромботическими факторами, с другой – риском кровотечений [13-15].

В данной статье приведены клинические акушерские случаи «Near miss» у пациентов с COVID-19 инфекционного госпиталя «Кузбасской клинической

больницы им. С.В. Беляева», осложнившиеся развитием коагулопатии сложного генеза и ДВС-синдромом.

В течении 2 лет в инфекционном госпитале ГАУЗ КОКБ было пролечено 9520 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Летальность составила 36 %. Причиной смерти явилась тяжелая дыхательная недостаточность с многочисленными полиморфными участками снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» разной степени выраженности с суммарным вовлечением легочной паренхимы обоих легких более 60 % (РГ 3-4). Также, летальность определялась тяжелым коморбидным фоном и осложнениями, связанными с нарушением гемокоагуляционного гемостаза.

При анализе летальных случаев было выявлено, что тромботические и тромбоэмболические осложнения наблюдались у 43 % умерших пациентов. Тромбозы глубоких вен были подтверждены данными цветного дуплексного сканирования (ЦДС), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – данными компьютерной томографии (КТ). В данных клинических случаях мы наблюдали увеличение показателей: протромбиновое время 41-57 сек; D-димер 1985-4957 нгр/мл.

Больная Д, находилась на лечении в инфекционном госпитале с диагнозом:

Основной: Новая коронавирусная инфекция Covid-19, вирус не идентифицирован, среднетяжелое течение, позитивный ИФА от 09.01.2021.

Осложнения основного: Двусторонняя полисегментарная пневмония ДН1-2.

Сопутствующий: ИБС. ПИКС (2010). ЧТКА со стентированием ПКА (1 BMS) от 01.2010. ЧТКА со стентированием (ПНА 2 DES). Преходящая АВ-блокада 2 степени. Мобил 1-2. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Недостаточность ТК. Вторичная кардиомиопатия, пароксизмальная форма ФП, пароксизм от 29.01.2021, медикаментозное восстановление ритма от 01.02.2021 ХСН IIА. Значительная легочная гипертензия. ФК III. Гипертоническая болезнь III ст. ГЛЖ. Риск 4. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5 %. Хроническая болезнь почек СЗБ ст. СКФ по СКД-ЕРІ 43 мл/мин. Нефропатия сложного генеза (гипертоническая, диабетическая, ишемическая).

Пациентка получала антикоагулянтную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям. На десятые сутки были диагностированы клинические признаки ТЭЛА, подтвержденные данными КТ: ствол легочной артерии (ЛА) до 41 мм, ветви до 30 мм, множественные дефекты контрастирования долевых и сегментарных ветвей ЛА с обеих сторон (рис. 1). Уровень D-димера на момент тромбоэмболических осложнений составил 4957 нгр/мл.

В качестве антиромботической терапии у пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией использовали низкомолекулярный и нефракционированный гепарин (НМГ, НФГ).

Известно, что длительная гепаринизация и тромбоцитопения увеличивают риск возникновения кровотечений. У 27 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдались множественные гематомы мягких тканей и желудочно-кишечные кровотечения, вызванные гастропатиями. У 840 больных, в связи с распространением гематом и их напряжением, был проведен хирургический гемостаз, дренирование полостей гематом.

Больная Ш., находилась на лечении в инфекционном госпитале с диагнозом:

Основной: Коронавирусная инфекция, вызванная Covid-19, вирус идентифицирован от 28.11.2021 г. тяжелой степени тяжести.

Осложнения основного: Двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония, ДН II, тяжелой степени тяжести.

Сопутствующий: ВПС. Двустворчатый АК. Аортальный стеноз. Гемодинамическая стенокардия. Желудочковая экстрасистолия III группы по Лауну. Пластика фиброзного кольца по методике Манугяна. Протезирование аортального клапана механическим протезом 20.01.2015 г. АВ блокада 2 степени 2 типа 2:1. ХСН IIА. ФК III. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4.

У пациентки в мягких тканях передней брюшной стенки, грудной клетки слева от средней линии на уровне пупка было диагностировано жидкостное напряженное образование 170 × 60 × 120 мм с мягкотканым и жидкостным компонентами (рис. 2). Выполнена ревизия гематомы, хирургический гемостаз. Дренирование полости гематомы.

Показатели гемостаза у данной пациентки составили: ферритин 296.1 нг/мл; АПТВ 98 сек; ПТИ 49 %; Д-димер 583 нг/мл; уровень тромбоцитов в крови ниже $65 \times 10^9/л$.

Еще одной проблемой, связанной с COVID-19, является ведение пациентов с острой хирургической патологией. Пациенты, госпитализированные в связи с острым хирургическим заболеванием, имели более высокий риск тромбозов, в том числе и мезентериальных сосудов, что приводило к деструкции кишечной стенки и анастомозов.

Больной К., находился на лечении в одном из хирургических стационаров с **диагнозом:** Острая обтурационная кишечная непроходимость.

Пациенту был проведен ряд хирургических вмешательств, направленных на разрешение непроходимости.

Во время госпитализации у пациента была выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19, в связи с чем осуществлен перевод в инфекционный госпиталь ГАУЗ КОКБ.

В КОКБ была выполнена релапаротомия. Интраоперационно: выявлен тромбоз дистальных ветвей мезентериальных артерий и вен, что привело к некрозу кишки, несостоятельности области анастомоза, разлитому перитониту. Пациенту была выполнена резекция тонкой кишки с выведением сто-

Рисунок 1
Компьютерная томограмма тромбоза легочной артерии (ТЭЛА)

Figure 1

Computed tomography of pulmonary embolism (PE)

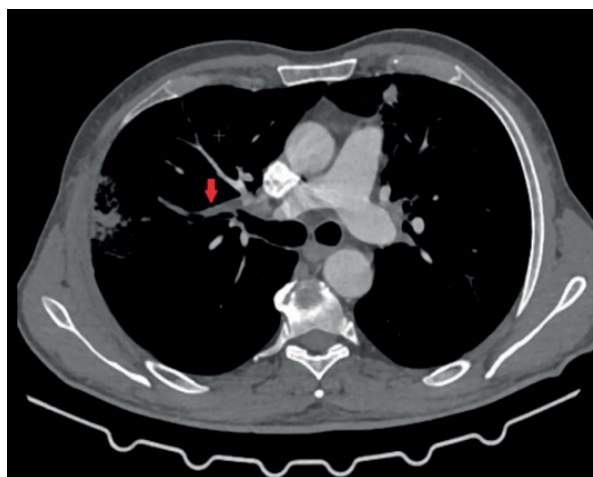
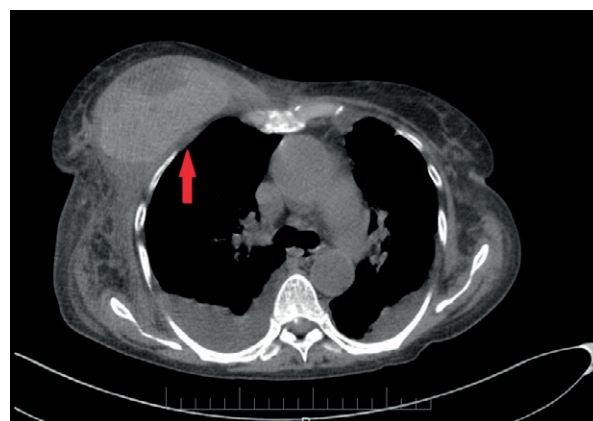


Рисунок 2

Компьютерная томограмма гематомы мягких тканей брюшной стенки

Figure 2

Computed tomography of a hematoma of the soft tissues of the abdominal wall



мы, а также оперативные вмешательства, направленные на купирование перитонита.

Лабораторные показатели на момент оперативного вмешательства составили: Д-димер 5820 нг/мл; АПТВ 32 сек; ПТИ 89 %; МНО 1.09; Тромбиновое время 21 сек; Фибриноген 4.52 г/л; РФМК 26 мг/100 мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом того, что риск тромботических и эмболических осложнений после новой коронавирусной инфекции может сохраняться до 6-9 недель, целесообразно рассмотреть возможность проведения расширенной тромбопрофилактики после выписки пациентов из стационара с использованием

одобренного клиническими рекомендациями режима.

Любое решение о применении послеоперационной тромбопрофилактики должно учитывать индивидуальные факторы риска венозных тромбэмболических осложнений у конкретного пациента, включая снижение подвижности и риск кровотечения, а также целесообразность ее применения.

Всем пациенткам на этапе реабилитации, в связи с ограниченной подвижностью, тромботическими осложнениями в анамнезе, злокачественными новообразованиями, особенно при наличии дополнитель-

ных факторов риска тромбозов, таких как ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет, рекомендовали прием пероральных антикоагулянтов (Ксарелто 10 мг или Эликвис 2,5 мг 2 раза в день) до стабилизации показателей Д-димера и коагулограммы.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version 16 (08/18/2022). 249 p. Russian (Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 16 (18.08.2022). 249 с.)
- Анаев ЕК, Князешкава НР. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy. *Practical pulmonology*. 2020; 1: 3-13. Russian (Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // Практическая пульмонология. 2020. № 1. С. 3-13.)
- Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020; 30(5): 645-657. Russian (Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 645-657.) doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
- Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl)*. 2020; 7(4): 357-363. doi: 10.1515/dx-2020-0078
- Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620943293. doi: 10.1177/1076029620943293
- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020; 25(5): 471-478. doi: 10.1177/1358863X20932640
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. 2020; 120(6): 998-1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6): 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(7): 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850
- Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration*. 2017; 93(3): 212-225. doi: 10.1159/000453002
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaai AP r, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020; 18(8): 1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(7): 681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024

Сведения об авторах:

МИРОНЕНКО Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, врач-хирург, отделение хирургии № 1, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: mironenkotv@yandex.ru

ООРЖАК Орлан Валерьевич, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением № 1, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: oorjakov@mail.ru

Information about authors:

MIROENKO Tatyana Vladimirovna, candidate of medical sciences, surgeon, department of surgery N 1, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

E-mail: mironenkotv@yandex.ru

OORZHAK Orlan Valeriyovich, candidate of medical sciences, head of surgical department N 1, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: oorjakov@mail.ru

ЛЕЙСЛЕ Александр Карлович, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, рентгенологическое отделение № 1, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: oral.lak@mail.ru

ДОВБЕТА Евгений Владимирович, врач-хирург, хирургическое отделение № 1, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemdoc@yandex.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ; зам. главного врача по научной деятельности, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

РЫБНИКОВ Сергей Валерьевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rybnikoff.s@mail.ru

ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru

LEYSLE Alexander Karlovich, candidate of medical sciences, radiologist, X-ray department N 1, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: oral.lak@mail.ru

DOVBETA Evgeny Vladimirovich, surgeon, department of surgery N 1, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: kemdoc@yandex.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University; deputy chief physician for research activities, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

RYBNIKOV Sergey Valerievich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rybnikoff.s@mail.ru

CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru