

Федоров С.А.^{1,2}, Медведев А.П.^{1,2}, Максимов А.Л.¹, Боровкова Н.Ю.², Суханова М.Б.¹, Пичугин В.В.^{1,2}, Журко С.А.¹, Целоусова Л.М.², Бричкин Ю.Д.¹

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ COVID-19

¹ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева», 603950, Нижний Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 603005, Нижний Новгород, Россия

Цель исследования: оценить непосредственные результаты лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) высокого риска, развившейся на фоне COVID-19, проанализировать особенности клинического течения. **Материал и методы.** Исследование основано на опыте лечения 3 больных ТЭЛА, развившейся на фоне COVID-19. Все пациенты были мужского пола, средний возраст $41 \pm 3,1$ года. Верификация первичного диагноза COVID-19 базировалась на положительных результатах полимеразной цепной реакции, дополненная результатами компьютерной томографии. На 5–7-е сутки госпитализации было отмечено развитие ТЭЛА высокого риска. При этом наблюдалось снижение SO_2 ниже 85%, PaO_2 ниже 76 мм рт. ст., индекс Borg > 8, что потребовало проведения неинвазивной высокопоточной ИВЛ. Катетеризация правых камер сердца катетером Swan–Ganz выявила повышение систолического давления в правом желудочке до $57 \pm 1,2$ мм рт. ст., диастолического — до $13 \pm 0,34$ мм рт. ст., также отмечалось повышение давления в легочной артерии до 70 мм рт. ст. Изменения биохимического анализа крови заключались в повышении уровня тропонина I до $0,65 \pm 0,14$ нг/мл, С-реактивного белка до $5,42 \pm 2,1$ мг/л, креатинфосфокиназы до $324 \pm 23,1$ ЕД. Во всех случаях было отмечено повышение уровня D-димера, который составил $0,68 \pm 0,11$ мг/л. Во всех случаях выполнялся системный тромболитический актилизе. **Результаты.** В срок до 15 ч после тромболитической терапии была отмечена положительная клиническая динамика. Уровень SO_2 вернулся к исходным значениям и находился в диапазоне 93–96%, PaO_2 — от 86 до 92 мм рт. ст. уже к окончанию первых суток после вмешательства. Средний градиент давления в легочной артерии на момент выписки составил $32 \pm 4,12$ мм рт. ст., пиковый — $44 \pm 5,3$ мм рт. ст.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; венозные тромбоэмболические осложнения; COVID-ассоциированная коагулопатия.

Для цитирования: Федоров С.А., Медведев А.П., Максимов А.Л., Боровкова Н.Ю., Суханова М.Б., Пичугин В.В., Журко С.А., Целоусова Л.М., Бричкин Ю.Д. Первый опыт лечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, развившейся на фоне COVID-19. *Клиническая медицина*. 2020;98(8):612–618. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-612-618>

Для корреспонденции: Федоров Сергей Андреевич — канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»; e-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru

Fedorov S.A.^{1,2}, Medvedev A.P.^{1,2}, Maksimov A.L.¹, Borovkova N.Yu.², Sukhanova M.B.¹, Pichugin V.V.^{1,2}, Zhurko S.A.¹, Tselousova L.M.², Brichkin Yu.D.¹

THE FIRST EXPERIENCE OF TREATMENT APPLIED TO PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM THAT DEVELOPED ON THE COVID-19 BACKGROUND

¹Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician Korolev B.A., 603950, Nizhny Novgorod, Russia

²Volga Research Medical University, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

The aim of the study was to evaluate the immediate results of treatment of high-risk PE developed against the background of COVID-19, and to analyze the features of the clinical course. **Material and methods.** The study is based on the experience of treatment applied to three patients with pulmonary embolism (PE) that developed against the background of COVID-19. The group under consideration is represented by males. The average age was 41 ± 3.1 years old. Verification of the primary diagnosis of COVID-19 was based on positive results of polymerase chain reaction, supplemented by the results of computed tomography. The formation of high-risk PE was noted on the 5th–7th day from the moment of hospitalization. There was also a decrease in SO_2 below 85%, PaO_2 — below 76 mm Hg, Borg index > 8, which required non-invasive high-flow ventilation. Catheterization of the right chambers of the heart with a Swan–Ganz catheter revealed an increase in systolic pressure in the right ventricle to 57 ± 1.2 mm Hg, and diastolic pressure to 13 ± 0.34 mm Hg. Pulmonary hypertension increased up to 70 mm Hg. Changes in the biochemical analysis of blood consisted in increasing the level of troponin I to 0.65 ± 0.14 ng/ml, C reactive protein — to 5.42 ± 2.1 mg/l, and creatine phosphokinase — to 324 ± 23.1 units. An increase in the D-dimer level was observed (0.68 ± 0.11 mg/l). Systemic thrombolysis actilyse was performed in all the cases. **Results.** Positive clinical dynamics was observed up to 15 hours after thrombolytic therapy. The level of SO_2 came back to the initial values and was in the range 93–96% and PaO_2 — from 86–92 mm Hg by the end of the first day after the intervention. The average pressure gradient in the pulmonary artery was 32 ± 4.12 mm Hg at the time of discharge, and at the peak — 44 ± 5.3 mm Hg.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; venous thromboembolic complications; COVID-associated coagulopathy.

For citation: Fedorov S.A., Medvedev A.P., Maksimov A.L., Borovkova N.Yu., Sukhanova M.B., Pichugin V.V., Zhurko S.A., Tselousova L.M., Brichkin Yu.D. The first experience of treatment applied to patients with pulmonary embolism that developed on the COVID-19 background. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(8):612–618. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-8-612-618>

For correspondence: Sergey A. Fyodorov — MD, PhD, cardiovascular surgeon; e-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Fedorov S.A., orcid.org/0000-0002-5930-3941
Medvedev A.P., orcid.org/0000-0003-1757-5962.
Maksimov A.L., orcid.org/0000-0002-7241-7070.
Borovkova N.Yu., orcid.org/0000-0001-7581-4138
Sukhanova M.B., orcid.org/0000-0002-0504-1421
Pichugin V.V., orcid.org/0000-0001-7724-0123
Zhurko S.A., orcid.org/0000-0002-5222-1329
Tselousova L.M., orcid.org/0000-0002-7945-9652

Received 04.07.2020

Коронавирусная инфекция без преувеличения является наиболее серьезным вызовом системе здравоохранения в новейшей истории. Так, манифестировав в Ухане (провинция Хубей, Китай) в декабре 2019 г., вирус быстро охватил всю территорию Китайской Народной Республики [1] и в настоящее время поразил более 13 млн человек по всему миру, при этом скончалось более 1 млн больных. Этиологическим фактором развивающегося патологического процесса является вирус SARS-CoV-2. С учетом высокой его вирусности и контагиозности 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отнесла вспышку заболевания к шестой чрезвычайной ситуации, вызывающей «международное беспокойство», после вируса H1N1 (2009 г.), полиомиелита (2014 г.), вспышки вируса Эбола в Западной Африке (2014 г.), Зика (2016 г.), повторной вспышки вируса Эбола в Демократической Республике Конго (2019 г.) [2].

В настоящее время известно, что существует 7 видов коронавируса. При этом 4 из них поражают только верхние дыхательные пути и заболевание сопровождается, как правило, легко протекающими катаральными проявлениями. Оставшиеся 3 вида — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и MERS-2 — характеризуются вовлечением в воспалительный процесс нижних отделов дыхательных путей, что проявляется тяжело протекающей пневмонией, приводящей в ряде случаев к летальному исходу [3]. SARS-CoV-2 имеет сходство со многими вирусами ОРВИ, приобретая максимальную сопоставимость с вирусом MERS, принадлежащим к семейству РНК-содержащих вирусов *Coronaviridae*. Отличительной особенностью, определяющей тропизм вышеобозначенных вирусов, является наличие спайкового, или S-белка, ответственного за специфическое взаимодействие с целевым рецепторным аппаратом, которым в организме человека является рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [4]. Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 приводит к запуску каскада иммуно-воспалительных реакций, которые приводят к активации свертывающей системы крови и генерации тромбина, выступающего в роли фактора связи между клеточным и гуморальным путями амплификации, именуемой тромбоинфламацией [5]. При этом важно понимать, что под воздействием вирусного патогена происходит поломка компенсаторных процессов тромбообразования до патологического диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) [6]. Тяжесть развивающегося патологи-

ческого процесса объясняется тем, что, с одной стороны, вирус активирует сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза, опосредованное активацией тромбоцитов, тучных клеток и XII фактора при помощи полифосфатов, высвобождающихся из вирусных микроорганизмов, после взаимодействия их с организмом хозяина [7]. С другой стороны, активация системы комплемента, потенцируемая цитокиновым штормом, также способствует усилению прокоагуляционных механизмов [8]. Важное значение в процессах нарушения системы гемостаза имеет повреждение эндотелия сосудистой стенки вследствие прогрессирующей цитокин-опосредованной воспалительной реакции, что в конечном счете определяет не только тромбоцитопению и снижение уровня естественных антикоагулянтов, но и активацию системы гемостаза как фенотипическую экспрессию тромбоцитарного ДВС-синдрома [9]. Формирование эндотелиопатии при SARS-CoV-2 определяется наличием на поверхности эндотелиоцитов рецепторов АПФ2, которые наравне с рецепторами АПФ2, локализованными на эпителиоцитах верхних дыхательных путей, являются точкой приложения вирусного агента. Взаимодействие с рецепторным аппаратом с последующей вирусной репликацией определяет моноклеарную и полиморфно-ядерную клеточную инфильтрацию субэндотелиальной мембраны, апоптоз эндотелиальной выстилки, что в конечном счете проявляется формированием микрососудистого сгустка [10]. Именно эндотелиальная дисфункция в ряде случаев может объяснить многочисленные сообщения о нетипичных макро- и микроэмболических осложнениях [11]. В последующих исследованиях было показано, что взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ2 приводит к снижению экспрессии последних на мембранах заинтересованных клеточных структур. Следует отметить, что этот компенсаторный физиологический процесс, направленный на уменьшение трансмембранной вирусной нагрузки, в случае с SARS-CoV-2 приобретает несколько обратный характер действия. Так, снижение количества АПФ2 приводит к накоплению свободной фракции ангиотензина II и повышению его активности, в том числе и прокоагуляционной [12].

Взаимосвязь механизмов прокоагуляции и системного воспаления отражена в ряде работ. Так, M. Ranucci и соавт. [13] выявили корреляцию между повышением уровня IL-6 с повышением уровня фибриногена и D-димера. В работах других исследователей было обнаружено, что высокие уровни D-димера на момент госпитализации в стационар, равным счетом как и его прогрессивное

увеличение на фоне проводимой терапии, ассоциируются с повышением госпитальной летальности, что определило использование уровня D-димера для оценки прогноза исхода заболевания [14]. При этом авторы отмечают, что в сравнении с другими РНК-содержащими вирусами семейства *Coronaviridae* коагулопатия, наблюдаемая при SARS-CoV-2, крайне редко приводит к значительным кровотечениям [15]. Ретроспективный анализ результатов лечения 184 пациентов с COVID-19 позволил F.A. Klok и соавт. определить вклад венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) до 25% от общей структуры летальности [16]. В исследовании J. Poissy и соавт. [17] входили более 100 пациентов с тяжелой формой COVID-19, находящихся на стационарном лечении во Франции. ВТЭО как причины летального исхода имели место в 20% случаях. При этом авторы отмечают увеличение эпидемиологических показателей заболеваемости ВТЭО, в первую очередь ТЭЛА, в сравнении с сопоставимым промежутком времени 2019 г. более чем в 3 раза.

Несмотря на большое количество опубликованных работ, посвященных особенностям эпидемиологической и клинической картины COVID-19, вопросы, посвященные изучению механизмов развития коагулопатических нарушений, остаются нерешенными и являются предметом бурных дискуссий. Актуальность рассматриваемой проблематики наряду с собственным клиническим опытом побудили нас к написанию данной статьи.

Цель исследования — оценить непосредственные результаты лечения ТЭЛА высокого риска, развившейся на фоне COVID-19, проанализировать особенности клинического течения.

Материал и методы

Проводимое нами исследование базируется на опыте оказания высокотехнологичной медицинской помощи 3 пациентам с ТЭЛА высокого риска, развившейся на

фоне COVID-19. Следует отметить, что в двух случаях ТЭЛА имела первичный характер, тогда как у одного больного имел место рецидив ТЭЛА после ранее выполненного оперативного вмешательства.

Все пациенты — мужчины, средний возраст $41 \pm 3,1$ года, находились на стационарном лечении в инфекционных отделениях Нижнего Новгорода по территориальному принципу. Верификация первичного диагноза COVID-19 базировалась на положительных результатах полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носа и ротоглотки. Учитывая чувствительность ПЦР, которая, по данным ряда авторов, составляет от 50 до 70%, важным методом подтверждения клинического диагноза выступала компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. У двух пациентов мы имели совпадение обоих методов диагностики, тогда как у третьего больного данные ПЦР не подтвердились результатами КТ. Однако, учитывая клиническую картину и эпидемиологические данные, диагноз COVID-19 не имел сомнений.

Основными жалобами больных на момент госпитализации в инфекционные стационары были лихорадка, сухой малопродуктивный кашель, признаки астенизации, нарушение обоняния имело место в 2 случаях. Следует отметить, что во всех случаях первичными клиническими проявлениями явились общая астенизация, субфебрильная температура, мио- и артралгии, нарастающие признаки дыхательной недостаточности на 5–8-е сутки. Анализ результатов лабораторных методов дообследования, проведенных на этапе госпитализации, продемонстрировал лейкопению до $3,76 \pm 1,13 \times 10^9/\text{л}$, лимфопению до $1,21 \pm 0,74 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня трансаминаз более 80 ЕД/л, а также уровень С-реактивного белка $1,1 \pm 0,73$ мг/л. Уровень D-димера находился в интервале референсного значения и составил $0,34 \pm 0,23$ мкг/мл. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) также находилось в рамках целевых значений с показателями от 24 до 36 с. Сатурация кислородом артериальной

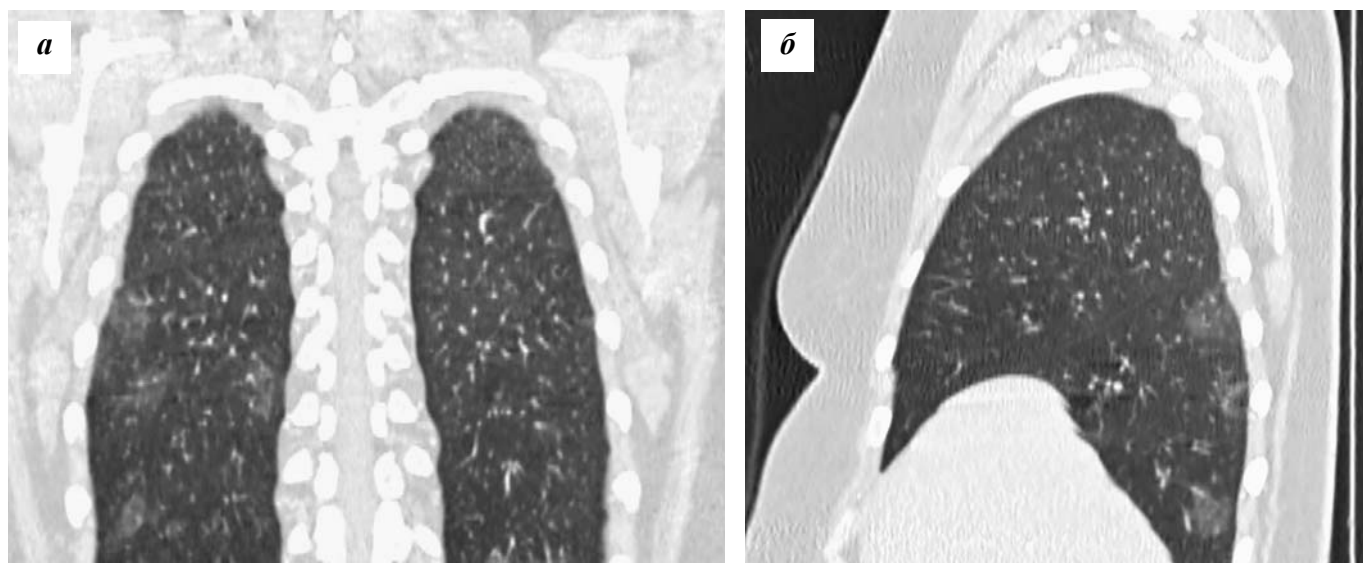


Рис. 1. КТ-исследование пациента с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 (а), с периферическими очагами уплотнения легочной ткани округлой формы (б)

крови (SO_2) у всех рассматриваемых больных $> 95\%$ и соответствовала значениям парциального напряжения кислорода артериальной крови (PaO_2) от 84 до 94 мм рт. ст.

Для исследования состояния паренхимы легкого, а также оценки динамики ее поражения использовали данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. По результатам последней были отмечены элементы уплотнения паренхимы легких по типу «матовых стекол», а также округлые зоны консолидации, имеющие тенденцию к периферическому распространению (рис. 1, а). В рассматриваемой группе пациентов наблюдалось поражение 2 и более долей легких. У ранее оперированного пациента мы отметили наличие уплотнений овальной формы, локализованные в периферических, заднебазальных отделах легкого (рис. 1, б).

Ультразвуковые методы диагностики играли важную роль в определении состояния наблюдаемых больных. С помощью трансторакальной ЭхоКГ была проведена оценка сократительной способности миокарда, легочной гипертензии, а также исследование возможной кардиальной патологии, наличие которой определяло риски тяжелого течения заболевания. У пациента с ранее перенесенной ТЭЛА мы не обнаружили признаков резидуальной легочной гипертензии, а также отметили положительную динамику ремоделирования правых камер сердца, восстановление геометрической конфигурации и кинетики его отделов.

Учитывая специфику режима лечения, всем пациентам выполняли дуплексное сканирование вен нижних конечностей для изучения их проходимости. У пациента, ранее оперированного по поводу ТЭЛА, мы отметили признаки посттромбофлебитического синдрома (ПТФС) суральных вен правой нижней конечности, в остальных случаях гемодинамически значимых нарушений в системе поверхностных и глубоких вен не было выявлено.

Больные получали стандартную схему консервативной терапии, которая включала противовирусные и иммуномодулирующие препараты, симптоматическое лечение, кислородотерапию увлажненным кислородом. С целью профилактики гиперкоагуляционных осложнений, патогенетически связанных с основным заболеванием, всем пациентам проводилась антикоагулянтная терапия, объем которой соответствовал требованиям современных рекомендаций.

На фоне проводимого лечения в срок от 5-х до 7-х суток с момента госпитализации было отмечено резкое ухудшение общего состояния, нарастание одышки покоя, тахикардия. У одного больного был отмечен эпизод спонтанной потери сознания, в двух других случаях наблюдалась стойкая системная артериальная гипотензия, потребовавшая кардиотонической поддержки. Также было отмечено снижение SO_2 ниже 85% , PaO_2 ниже 76 мм рт. ст., индекс Borg > 8 , что потребовало проведения неинвазивной высокопоточной ИВЛ. Катетеризация правых камер сердца катетером Swan–Ganz выявила повышение систолического давления в правом желудочке до $57 \pm 1,2$ мм рт. ст., диастолического — до $13 \pm 0,34$ мм рт. ст. Изменения биохимического анализа

крови заключались в повышении уровня тропонина I до $0,65 \pm 0,14$ нг/мл, С-реактивного белка до $5,42 \pm 2,1$ мг/л, креатинфосфокиназы до $324 \pm 23,1$ ЕД. Во всех случаях было отмечено повышение уровня D-димера, который составил $0,68 \pm 0,11$ мг/л.

Результаты скрининговой трансторакальной ЭхоКГ продемонстрировали нарастание легочной гипертензии до 70 мм рт. ст. На момент обследования были обнаружены признаки дилатации правых отделов сердца с формированием функциональной трикуспидальной недостаточности (рис. 2).

Для оценки состояния паренхимы легкого, а также объективной оценки развивающейся кардиопульмонарной катастрофы всем пациентам выполнена КТ органов грудной клетки. Результаты рентгеноконтрастного исследования продемонстрировали наличие ТЭЛА с преобладанием ее периферического варианта. Обращало внимание то, что в двух случаях мы имели место с ТЭЛА, при которой тромб локализовался в области бифуркации или трифуркации долевых ветвей с последующим дистальным характером распространения (рис. 3).

У одного из пациентов тромбоэмбол локализовался в устье правой легочной артерии с последующим захватом всего заинтересованного бассейна (рис. 4).

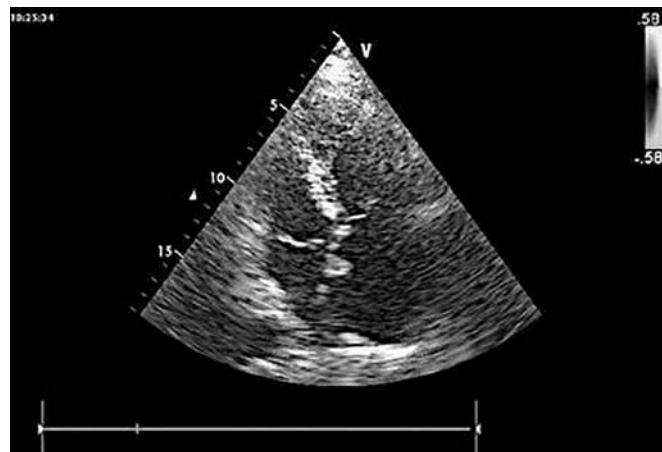


Рис. 2. Выраженная дилатация правого желудочка, правого предсердия

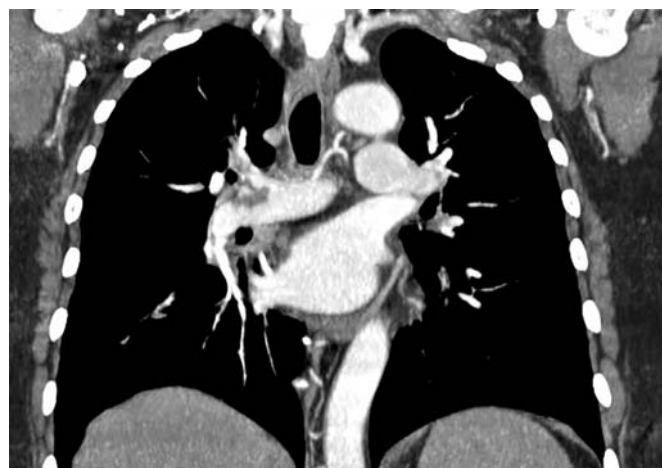


Рис. 3. КТ-признаки ТЭЛА

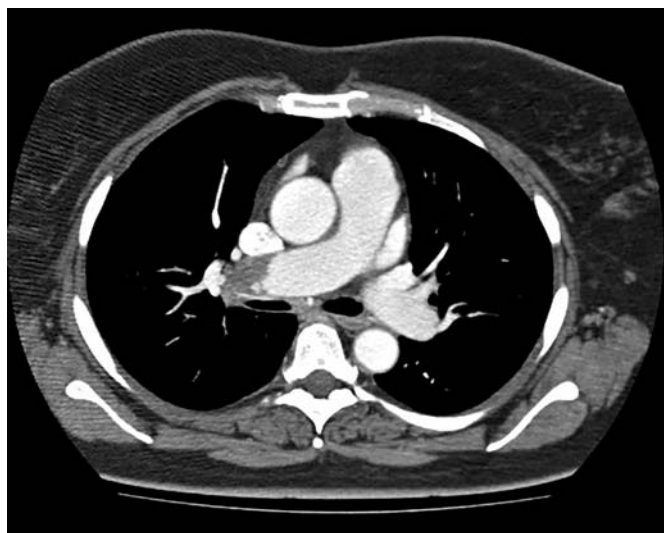


Рис. 4. Тромбозмол в области устья правой легочной артерии

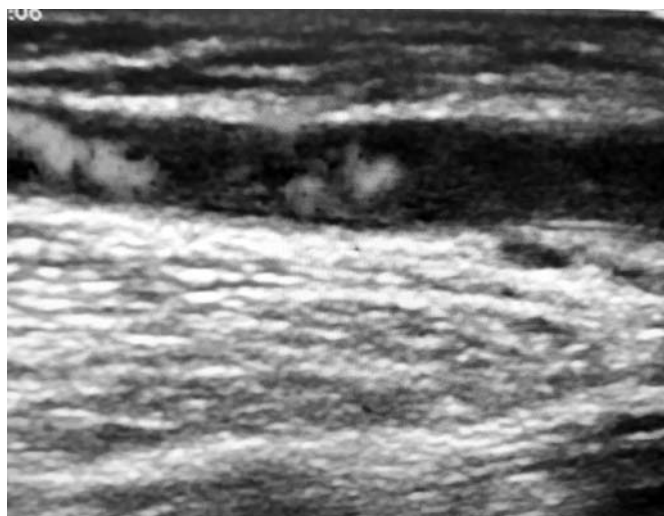


Рис. 5. Тромбоз суральных вен нижней конечности



Рис. 6. Эффективность проведенной ТЛТ

Принимая во внимание патогенетические основы развития ВТЭО в группе пациентов с новой коронавирусной инфекцией, всем больным выполнено скрининговое исследование периферического венозного русла. По данным контрольного дуплексного сканирования (ДС) вен нижних конечностей у больного с имеющимися проявлениями ПТФС был отмечен тромбоз суральных вен (рис. 5), в остальных случаях периферических тромбозов не было обнаружено.

Прогрессирующее ухудшение состояния рассматриваемых больных диктовало необходимость проведения экстренной реперфузии бассейна легочной артерии. Учитывая дистальный характер поражения легочного артериального русла, а также тяжелый преморбидный фон рассматриваемых больных, методом выбора явилась тромболитическая терапия (ТЛТ). Во всех случаях выполнялся системный тромболитизис актилизе, вводимом в дозировке 10 мг внутривенно болюсно с последующим переходом на инфузионный способ введения в расчете 90 мг на 2 ч под контролем АЧТВ. Эмпирический опыт показывает, что в отношении ТЭЛА, развившейся в срок до 10 дней до проведения ТЛТ, наиболее эффективным является использование именно актилизе, тогда как в более поздние сроки наиболее оптимальным считаем применение урокиназы или стрептокиназы.

Проводимое исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка представленного материала проводилась с применением пакета лицензионных программ Statistica 10.0. Количественные признаки представлены в работе в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное квадратичное отклонение. При оценке тяжести состояния и степени риска развития ТЭЛА мы принимали во внимание общепринятые классификации.

Результаты

В срок до 15 ч после проведенной ТЛТ была отмечена положительная динамика в виде регресса дыхательной недостаточности, купирования инспираторной одышки, стабилизации параметров центральной гемодинамики. Уровень SO_2 вернулся к исходным значениям и находился в диапазоне 93–96%, PaO_2 — 86–92 мм рт. ст. уже к окончанию первых суток после вмешательства. Контроль КТ органов грудной клетки, проводимый на 3-и и 10-е сутки, позволил оценить гемодинамическую эффективность в виде полной реканализации периферического артериального легочного русла, что позволило дальнейшее проведение патогенетической терапии основной патологии (рис. 6).

Результаты трансторакальной ЭхоКГ, проводимой ежедневно, позволили оценить параметры обратного ремоделирования правых камер сердца, восстановление кинетики правого желудочка, снижение легочной гипер-

тензии. Средний градиент давления в легочной артерии на момент выписки составил $32 \pm 4,12$ мм рт. ст., пиковый — $44 \pm 5,3$ мм рт. ст. Клиническая эффективность проведенной ТЛТ заключалась в том числе в полной реканализации периферического венозного русла у пациента с исходно скомпрометированным периферическим венозным бассейном. Следует отметить, что в двух остальных случаях мы не смогли выявить периферический источник формирования ТЭЛА как клинически, так и по результатам инструментальных методов дообследования. Однако, несмотря на это, всем пациентам проводился комплекс профилактических антитромботических мероприятий, как медикаментозных, так и немедикаментозных.

В последующем пациенты продолжали курс противовирусной терапии, дополненный назначением оральных антикоагулянтов в стандартных терапевтических дозах. Таким образом, за весь период госпитализации не было отмечено ни одного летального исхода. Показатель госпитальной выживаемости составил 100%.

Обсуждение

COVID-ассоциированная коагулопатия занимает одну из лидирующих позиций в патогенезе новой коронавирусной инфекции, во многом определяя высокие показатели летальности. Проанализировав данные современной литературы, можно только предположить истинный масштаб проблемы. Так, результаты многих исследований свидетельствуют о частоте развития ВТЭО в группе больных с COVID-19 в диапазоне 25–27%. Однако, изучив протоколы этих исследований, можно отметить, что декларируемые результаты крайне субъективны. Это обусловлено тем, что скрининговые методы диагностики, такие как трансторакальное ЭхоКГ, ДС вен нижних конечностей, не говоря уже о рентгеноконтрастных методах исследования, выполнялись лишь в случае прогрессивного ухудшения общего состояния, при наличии патогномоничных симптомов ВТЭО. С другой стороны, в большинстве тиражируемых источников есть принципиальные разногласия в отношении тромбопрофилактики у исследуемых больных, а также отсутствует информация о степени сертификации исследующих диагностов. Исследование J.F. Llitjos и соавт. [18], инициируемое с целью объективной оценки ВТЭО, показало, что частота формирования последних составляет более 69%, с долей ТЭЛА более 25%. Сходные результаты представляет патолого-анатомическая работа D. Wichmann и соавт. [19], которая базируется на морфологическом исследовании пациентов с прижизненно верифицированным диагнозом COVID-19. По данным авторов, ТЭЛА как непосредственная причина смерти имеет место у более чем 30% умерших, тогда как венозный тромбоз в том или ином виде встречался у 58%. При этом помимо тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей авторы отмечают достаточно частую локализацию острого тромботического процесса в простатическом венозном сплетении, почечных венах. Верификация ТЭЛА на фоне исходно субкомпенсированной

дыхательной недостаточности, системной астенизации является сложной проблемой. В свете вышеизложенного считаем абсолютно оправданным расширение показаний для выполнения инструментальных методов дообследования в группе пациентов с COVID-19, проведение которых должно носить скрининговый характер, нацеленный на раннюю верификацию ВТЭО, что в конечном счете позволит корректировать схему лечения.

Ретроспективный анализ имеющихся данных продемонстрировал отсутствие явных источников субстрата ТЭЛА в 2 случаях, а также наличие преимущественно периферической формы ТЭЛА. Данное положение согласуется с результатами ряда исследований, направленных на изучение ВТЭО в группе заинтересованных больных [20]. Кроме этого, увеличивается количество исследований, сообщающих о превалировании в структуре ВТЭО такой нозологической формы, как ТЭЛА *in situ* [21]. Так, в исследовании A.T. Cohen было отмечено, что в группе пациентов с ТЭЛА, развившейся на фоне новой коронавирусной инфекции, источник тромбозомболического субстрата не верифицирован в 70% случаев [20, 21].

Небольшое количество наблюдаемых больных не позволяет нам выявить гендерные особенности клинического течения заболевания. Однако в процессе написания статьи нами были обнаружены единичные публикации, свидетельствующие о более тяжелом течении COVID-19 у лиц мужского пола, а также более частом развитии ВТЭО, что безусловно влияет на показатели летальности среди рассматриваемых больных. Так, по данным эпидемиологической рабочей группы, разница в количестве летальных исходов между мужчинами и женщинами составляет 2,8% против 1,7%, что по мнению авторов определяется особенностями распределения аллельных генов АПФ2 на X хромосоме, а также особенностями иммунорегуляторного действия эстрогена [22].

Результаты лабораторных методов обследования, а именно изменение концентрации D-димера, С-реактивного белка, а также кардиоселективных ферментов, являются крайне важными маркерами прогрессирования респираторного поражения, ассоциированного с COVID-19, а также могут выступать в качестве скрининговых параметров стратификации риска ВТЭО, особенно среди пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ. К такому выводу в настоящий момент приходят многие исследователи. Так, по данным F. Zhou [23], повышение уровня D-димера выше пороговых значений ассоциировано с более тяжелым течением, а повышение его уровня свыше 1 мг/л коррелирует с 18-кратным увеличением риска летального исхода, а также формированием периферической легочной микрососудистой ангиопатии.

Таким образом, понимание механизмов формирования ВТЭО, равным счетом как и их ранняя верификация, являются приоритетными направлениями, обусловленными вызовами современной действительности. Для достижения последней цели требуется накопление опыта, обобщение имеющихся клинических данных, а также скоординированная деятельность специалистов системы здравоохранения в рамках «Covid-Team».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020;92(4):401–2. DOI: 10.1002/jmv.25678.
2. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation report. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200207-sitrep-18-ncov.pdf?sfvrsn=fa644293_2
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020;5:536–544.
4. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–574.
5. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann. Intensive Care.* 2017;7(1):117.
6. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906–918.
7. Subramaniam S., Jurk K., Hobohm L. et al. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood.* 2017;129(16):2291–2302.
8. Noubouossie D.F., Reeves B.N., Strahl B.D., Key N.S. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood.* 2019;133(20):2186–2197.
9. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(2):283–294.
10. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [published online ahead of print 20 April 2020]. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
11. Iba T., Levy J.H., Thachil J., Wada H., Levi M. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb. Res.* 2019;179:11–14.
12. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M., Butany J. SARS coronavirus modulation of myocardial ACE-2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39:618–625.
13. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print 17 April 2020]. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
14. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E., Milford C.E. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am. J. Med.* 2004;116(7):435–442.
15. Schnittler H.J., Feldmann H. Viral hemorrhagic fever — a vascular disease? *Thromb. Haemost.* 2003;89(6):967–972.
16. Klok F.A., Kruipb M.J.H.A., van der Meerc N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
17. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary Embolism in COVID19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
18. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(7):1743–1746. DOI: 10.1111/jth.14869
19. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(4):268–277. DOI: 10.7326/M20-2003
20. Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T. et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open.* 2017;1(1):e56–e65. DOI: 10.1055/s-0037-1603929
21. Cohen A.T., Harrington R.A., Goldhaber S.Z. et al. For the APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:534–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1601747
22. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response The epidemiological characteristics of an out break of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin. J. Epidemiol.* 2020;41:145–151.
23. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062.

Поступила 04.07.2020