

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ТРОМБОЛИЗИС БОЛЬНЫХ COVID-19

С.В. Журавлёв^{1,2}, А.В. Наговицын¹, В.Г. Пасько^{1,2*}, С.В. Гаврилов^{1,2}, А.А. Федорова^{1,2}, А.Г. Зубанов¹, Т.А. Березина¹, О.В. Пашовкина¹, С.И. Глухова³, Е.М. Новиков²

¹ ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

OUTCOMES AFTER TREATMENT OF THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS AND THROMBOLYSIS IN COVID-19 PATIENTS

S.V. Zhuravlev^{1,2}, A.V. Nagovitsyn¹, V.G. Pasko^{1,2*}, S.V. Gavrillov^{1,2}, A.A. Fedorova^{1,2}, A.G. Zubanov¹, T.A. Berezina¹, O.V. Pashovkina¹, S.I. Glukhova³, E.M. Novikov²

¹ Clinical Hospital No1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Nasonova Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

* E-mail: pascovg@rambler.ru

Аннотация

Цель исследования – изучение результатов лечения 1939 больных COVID-19, проходивших лечение с мая 2020 г. по февраль 2022 г. в перепрофилированном инфекционном стационаре, с помощью ретроспективного анализа данных, динамики лабораторных показателей.

Изучена проблема блокады легочного кровообращения тромбами, обусловленная гипоксией. Проведено сравнение данных коагулограммы в группах больных с тромбозами, тромбоземболиями легочной артерии и гематомами, полученными в процессе лечения. Определены показания и представлены результаты тромболизиса, который проведен 10 больным. Изучены показатели эхокардиографии у 86 больных отделения реанимации и интенсивной терапии. Проанализированы результаты 375 дуплексных сканирований вен нижних конечностей. Представлены данные гистологических заключений легких по результатам патологоанатомических исследований.

Показана эффективность вакцинации больных и оценено ее влияние на степень тяжести больных и результаты лечения. Установлено, что образование гематом происходит на фоне гиперкоагуляции. В результате анализа всех данных рекомендовано на ранних этапах лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 кроме патогенетической терапии и назначения антикоагулянтов при нарастании уровня D-димеров свыше 5 мг/л и прогрессировании дыхательной недостаточности проводить системный тромболизис.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, вакцинация, тромбоз, ТЭЛА, тромболизис, ангиопульмонография.

Abstract

Purpose. To study outcomes after treatment of 1939 patients with COVID-19 who were hospitalized in May 2020 – February 2022 into a specialized hospital for infectious diseases.

The researchers made a retrospective analysis of patients' data and of the dynamics of their laboratory findings. They also analyzed the situation with pulmonary circulation blockade by blood clots which causes hypoxia. Coagulogram findings obtained in patients with thrombosis, pulmonary embolism and hematomas during their treatment were compared. Indications for thrombolysis were defined; outcomes in 10 patients who were treated with thrombolysis are described. Echocardiography findings in 86 patients from ICU were analyzed. Findings of 375 duplex scans of veins in the lower extremities were analyzed too. Histological findings in the lungs obtained at the postmortem examination were described as well.

Vaccination effectiveness has been demonstrated. Its role in disease severity and outcomes was also assessed. It has been found out that hematomas are formed under hypercoagulation. After analyzing all the data obtained, the researchers have recommended to make systemic thrombolysis at early stages of treatment in patients with COVID-19, in addition to pathogenetic therapy and anticoagulants, if there is the increase of D-dimer levels over 5 mg/l and if there is the progress of respiratory failure.

Key words: coronavirus infection, vaccination, thrombosis, pulmonary embolism, thrombolysis, angiopulmonography.

Ссылка для цитирования: Журавлёв С.В., Наговицын А.В., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Федорова А.А., Зубанов А.Г., Березина Т.А., Пашовкина О.В., Глухова С.И., Новиков Е.М. Результаты лечения, тромбоземоррагические осложнения и тромболизис больных COVID-19. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 3: 35–40

Введение

Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявил о пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. По данным ВОЗ, по состоянию на 01.04.2022 в мире зарегистрировано 486 761 597 подтвержденных случаев COVID-19, среди мировых «лидеров» с наибольшим количеством пострадавших от COVID-19 Россия занимает 7-ю позицию после США, Индии, Бразилии, Франции, Германии и Великобритании. Совокупная общая смертность от COVID-19 в мире за период пандемии составила 6 142 735 человек – 1.26% от числа подтвержденных случаев [2].

С января 2020 г. ВОЗ и международные экспертные организации, национальные учреждения охраны общественного здоровья, исследовательские центры осуществляют мониторинг и эволюцию SARS-CoV-2. Создана Техническая консультативная группа по эволюции вируса SARS-CoV-2 [3].

На сегодняшний день в мире наибольшее распространение получил вариант Omicron, идентифицированный в 133 странах и составляющий 85% от всех случаев заражения в мире (на конец января 2022 г.), обладающий способностью более широкого распространения, чем предыдущие штаммы, в том числе Delta [4]. Несмотря на то что Omicron вызывает более легкое течение заболевания, в ряде случаев он приводит к госпитализации и даже смертельным исходам, поэтому его способность к широкому распространению может дестабилизировать общественную систему здравоохранения [4].

В исследовании T. Nyberg и соавт., включавшем 1 516 702 случая COVID-19, продемонстрировано, что подтвержденные случаи Omicron имели на 59% более низкий риск госпитализации, на 44% более низкий риск обращения за медицинской помощью и на 69% более низкий риск смерти, чем подтвержденные случаи Delta [5]. Представленные результаты в полной мере соответствуют данным норвежского исследования, включающего 91 005 случаев COVID-19, зарегистрированных с декабря 2021 г. по январь 2022 г., из них Delta – 51 481 (57%) и Omicron – 39 524 (43%). Зарегистрированные случаи, связанные с Omicron, имели на 73% более низкий риск госпитализации по сравнению с Delta [6]. Были выявлены убедительные доказательства возрастной зависимости риска госпитализации для Omicron по сравнению с Delta [6].

Показано, что наличие иммунитета от вакцинации и перенесенной коронавирусной инфекции в значительной мере снижает риск госпитализации и обеспечивает дополнительную защиту от летального исхода [6]. Отмечено, что в Англии доля госпитализированных с COVID-19, нуждающихся в интенсивной терапии (ИТ) или искусственной вентиляции легких, была существенно ниже во время волны Omicron, чем при предыдущей волне Delta. Снижение риска смерти для Omicron по сравнению с Delta на 80% повлияло на работу общественного здравоохранения [7].

Типичным проявлением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является гиперкоагуляция без явных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов, а выявление высокого уровня D-димера – наиболее частое лабораторное отклонение. Так, в одном из первых крупных исследований, проведенном в Китае с декабря 2019 г. до конца января 2020 г., включавшем 560 пациентов с COVID-19, было выявлено, что повышение уровня D-димера отмечалось у лиц со среднетяжелым течением (43.2%), а у лиц с тяжелым течением (59.6%) оно сочеталось с высоким уровнем С-реактивного белка [8].

Уханьской исследовательской группой была установлена связь высокого балла оценки органной дисфункции (SOFA) и повышения уровня D-димера с высоким риском госпитальной летальности, где повышение D-димера более 1 мкг/мл выявлено у 81% пациентов, индекс SOFA 4,5 балла, в группе выживших повышение D-димера более 1 мкг/мл – у 24% ($p=0.0033$), средний балл органной недостаточности – 1.0 ($p<0.0001$) [9].

Проведение динамического лабораторного контроля позволяет своевременно устанавливать трансформацию течения заболевания в более тяжелую форму, а при наиболее выраженных отклонениях выделять лиц с высоким риском неблагоприятного исхода [10–13].

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу, все пациенты с COVID-19 нуждаются в определении уровня D-димера, количества тромбоцитов. Динамика этих показателей указывает на фибринолитический процесс, падение количества тромбоцитов связано с их потреблением и образованием первичного тромбоза, в частности в легких, что вызывает нарушение микроциркуляции, альвеоларно-капиллярный блок, нарушение газообмена [14–16].

В основе указанных изменений лежат повреждающее действие SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов, нарушение их проницаемости и образование воспалительных тромбов. В результате активации фибринолитической системы в кровеносное русло поступают продукты деградации фибрина – D-димеры.

Факторами, способствующими формированию тромбоза, являются: 1) активация коагуляции вследствие цитокинового шторма; 2) подавление фибринолитической системы; 3) активация тромбоцитов провоспалительными цитокинами; 4) ускорение тромбоцитарных реакций вследствие дисфункции эндотелиальных клеток [17].

Увеличение риска летального исхода при COVID-19 ассоциировано с системной дисфункцией эндотелия и развитием коагулопатии, что проявляется венозной тромбозом, артериальным тромбозом, реже – геморрагией. Риск тромбозов повышается при длительной иммобилизации и сопутствующей патологии (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т. д.) [18].

Анализ секционных данных пациентов, погибших от COVID-19, указывает на наличие помимо диффузного повреждения альвеол множества тромбозов мелких сосудов легких и геморрагий в альвеолах. Формирующиеся тромбы богаты не только фибрином, но и тромбоцитами. Данные электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неангиогенеза. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. Он встречается лишь у 0.6% выживших больных и у 71.4% умерших. Гиперкоагуляция сопряжена с риском тромбоцитарных осложнений. Для верификации тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) необходимо выполнение КТ с внутривенным контрастированием, для диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей – проведение ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей [12].

В многочисленных исследованиях и повседневной клинической практике было доказано, что применение низкомолекулярных гепаринов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с повышением D-димера или другими признаками гиперкоагуляции способствует снижению уровня летальности, поэтому показано всем госпитализированным вплоть до выписки из стационара [12, 19].

Материалы и методы

В исследование были включены 1939 больных COVID-19, пролеченных с мая 2020 по февраль 2022 г. в перепрофилированном инфекционном стационаре.

Средний возраст заболевших в начале пандемии составлял 58 ± 12 лет, затем 63 ± 14 лет и в последнюю волну 67 ± 10 лет. В ИТ нуждались 16.8% пациентов.

Большинство пациентов имели сопутствующую патологию: гипертоническую болезнь — 55.4%; ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность — 43.7%; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гепатиты, панкреатиты, колиты и др.) — 38.3%; дисциркуляторную энцефалопатию — 27.2%; хроническую обструктивную болезнь легких — 9.2%; сахарный диабет — 15.3%; ожирение — 5.7%; варикозную болезнь вен нижних конечностей — 5.6% больных. Средний койко-день в начале пандемии был 14 ± 6 дней, а в последнюю волну снизился до 12 ± 5 дней.

Всем больным выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, осуществляли динамический контроль общего анализа крови, биохимических показателей, данных коагулограммы с определением D-димеров. У 375 больных выполнено дуплексное сканирование вен нижних конечностей, эхокардиография — 86 больным, ангиопульмонография (АПП) — 10 больным.

В начале пандемии объем поражения легочной ткани был в основном КТ-2–3 (66.1%), в последнюю волну — КТ-0–1–2 (84.2%). Летальность за весь период пандемии в стационаре составила 6,1%. Несмотря на применение более эффективных, как нам казалось, препаратов для лечения коронавирусной инфекции, в первую волну летальность была 3.9%, затем возросла до 5.9%, а в последнюю волну достигла 7.3%.

Все больные получали терапию согласно действующим на тот момент временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Независимо от степени тяжести все больные получали эноксапарин в суточной дозе 1.3–1.7 мг/кг массы тела.

Для детального анализа эффективности вакцинации, причин тромбозов, ТЭЛА, гематом нами были изучены данные 522 больных COVID-19 из последней волны инфекции.

Проведен поэтапный анализ данных о заболевании в 1, 3, 5, 7 и 10-й дни стационарного лечения. Исследованы биохимические показатели крови, данные коагулограммы, компьютерной томографии, ангиопульмонографии, эхокардиографии, изучены протоколы ультразвукового исследования, патологоанатомических гистологических исследований.

Статистический анализ данных выполнен с использованием приложения Microsoft Excel и пакета Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом больных, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Каче-

ственные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0.05$.

Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Оценку полученных результатов исследования проводили с использованием методов статистического анализа: χ^2 -критерия Пирсона, непарного t-критерия Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, применяли непараметрические тесты: U-тест по методу Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

Вакцинация. Среди поступивших 217 больных были ранее вакцинированы только 25 (11.5%) пациентов нуждались в ИТ. Степени поражения легких были следующими: КТ-1–2 — у 201 (92.6%) пациента, КТ-3 — у 14 (6.5%) пациентов и КТ-4 — у 2 (0.9%) больных. Умерли 6 (2.8%) пациентов. Средний возраст умерших 79 ± 12 лет, что на 12 лет старше среднего возраста выживших вакцинированных. Причиной смерти были: сепсис, септический шок у двоих больных, у одного пациента — ТЭЛА мелких ветвей, у троих — полиорганная недостаточность (ПОН). У всех умерших объем поражения легочной ткани был КТ-3–4.

Тромбогеморрагические осложнения. Для анализа мы выделили три группы больных: 1-я группа — ТЭЛА ($n = 17$) — больные с тромбозом легочной артерии; 2-я группа — тромбозы ($n = 35$) — с острым тромбозом вен нижних конечностей; 3-я группа — гематомы ($n = 12$) — больные с гематомами различной локализации. Для выявления предикторов неблагоприятного течения заболевания и исхода мы провели сравнительный ретроспективный анализ числа тромбоцитов и показателей коагулограммы: АЧТВ, МНО, фибриноген, протромбиновый индекс, D-димеры в этих группах.

В связи с небольшой выборкой показатели в группах представлены в виде медианы. Динамика D-димеров представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в группе ТЭЛА более высокие значения и нарастание D-димеров отмечали на 3–5-й дни лечения. В группе «Гематомы» они устойчиво повышались и были достоверно выше, чем в группе «Тромбозы», а на 7-й и 10-й дни были выше, чем у больных в группе ТЭЛА. Кроме того, следует отметить, что средние значения D-димеров в группе ТЭЛА превышали уровень 5 мг/л начиная с 5-го дня лечения. Динамика АЧТВ в группах больных представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группе больных «Гематомы» средние значения АЧТВ имели достоверно более низкие значения на 3-й день лечения, чем в группе больных ТЭЛА. АЧТВ достоверно снижалось на 3, 5 и 10-й дни лечения в сравнении с исходными данными в группе «Гематомы».

Средние значения тромбоцитов, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс и уровень фибриногена в группах находились в пределах нормальных величин или изменялись недостоверно, поэтому не представлены.

ТЭЛА выявлена у 17 больных (3.3%), из них умерли 7 больных. ТЭЛА диагностирована при АПП (рис. 1) у 10 больных и у 7 посмертно. Поводом для проведения АПП были обнаруженные тромбозы периферических вен, на-

Динамика D-димеров (мг/л) в группах по этапам исследований (медиана, 25–75-й процентиля)

Группа	Дни лечения				
	1-й	3-й	5-й	7-й	10-й
ТЭЛА, n = 17	1 (0.29; 1.88)	2.49* (1.71; 4.27)	4.16** (2.34; 5.3)	3.73 (2.3; 8.27)	1.17 (0; 8.22)
Тромбозы, n = 35	1.62 (1.02; 4.37)	1.44 (0.58; 3.9)	1.46 (0.64; 3.37)	1.13# (0.7; 2.58)	2.37 (0.54; 3.87)
Гематомы, n = 12	2.03 (0.77; 2.48)	1.76 (1.03; 3.23)	2.42** (1.72; 7.08)	4.65# (3.29; 8.27)	6.3*** (2.56; 5.27)

Статистически значимые различия между группами на этапе исследования.

* Статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем для группы больных.

** Статистически значимые различия по сравнению с предыдущим уровнем.

*** Статистически значимые различия данных на 10-е и 3-и сутки лечения.

Таблица 2

Динамика АЧТВ (сек., M ± σ) в группах по этапам исследований

Группа	Дни лечения				
	1-й	3-й	5-й	7-й	10-й
ТЭЛА, n = 17	55.7 ± 20.8	48.9 ± 22*	55.5 ± 25.4	49.5 ± 47.5	59.4 ± 46.4
Тромбозы, n = 35	39.2 ± 6.4	39 ± 8	47.6 ± 36.6	45.2 ± 38.5	71.9 ± 59.7
Гематомы, n = 12	48.7 ± 27.4	34.7 ± 5.6#	33.7 ± 3.4*	33.5 ± 4.8	30.5 ± 3*

Статистически значимые различия между группами на этапе исследования.

* Статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем для группы больных.

растающая гипоксемия и уровень D-димеров более 5 мг/л. В двух случаях ТЭЛА, не выявленная при АПГ, была обнаружена при патологоанатомическом исследовании.

Выполнено 375 дуплексных сканирований вен нижних конечностей 254 больным — 48.7% от числа лечившихся. Заболевания вен и тромбозы выявлены у 71 больного — 13.6%, из них: острый тромбоз — у 35, тромбоз с реканализацией — у 16 и варикозная болезнь нижних конечностей без признаков тромбоза — у 20 больных.

Обширные гематомы выявлены у 12 (2.3%) больных. У одного больного была эпи- и субдуральная внутримозговая гематома, один имел параорбитальную гематому вследствие ушиба при синкопальном состоянии, и у одного пациента — обширная забрюшинная гематома. В остальных случаях были гематомы мягких тканей конечностей и туловища. Из этой группы умерли трое пациентов, один из которых — с обширной забрюшинной гематомой (рис. 2), где критическая анемия была основным звеном среди причин летального исхода несмотря на выполненную эмболизацию артерии, являвшейся источником кровотечения.

Эхокардиография выполнена 86 больным ОРИТ. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (M ± σ)

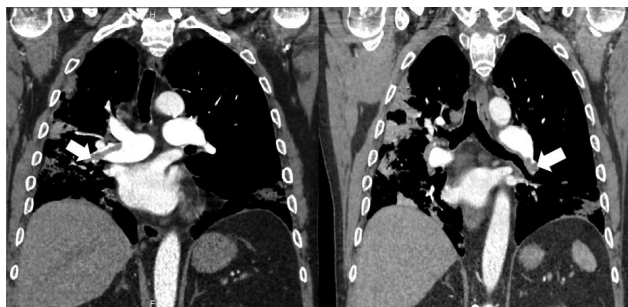


Рис. 1. КТ-ангиография легочной артерии. В просвете правой главной легочной артерии, сегментарных ветвей левой легочной артерии (отмечено стрелками) — внутрисосудистый дефект заполнения (тромботические массы)

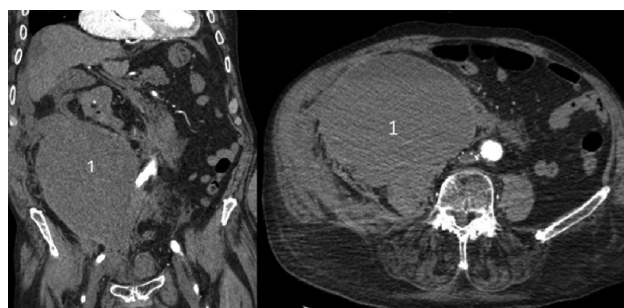


Рис. 2. КТ органов брюшной полости с контрастным усилением (Ультравист). В забрюшинном пространстве справа (1) с распространением в полость малого таза и мягкие ткани брюшной стенки определяются скопления гиперденсной (+36 HU) плотности, соединяющиеся между собой, размерами 150 × 14 × 181 мм и 48 × 90 × 110 мм — гигантская забрюшинная гематома справа

у всех исследованных составило 43.4 ± 14.3 мм рт. ст. (23; 92). ФВ = 60.1 ± 6.9% (25; 68). Легочная гипертензия I степени (30–50 мм рт. ст.) выявлена у 61 (70%) больного, II степени (50–65 мм рт. ст.) — у 11 (12.8%) больных, III степени (более 65 мм рт. ст.) — у 6 (7%) больных. Только у 10% исследованных СДЛА было в норме.

Тромболизис был проведен 10 больным с подтвержденной ТЭЛА клинически, лабораторно и при АПГ. Тромболизис выполняли препаратом алтеплаза (Актилизе), 10 мг вводили болюсом и 90 мг через дозатор в течение двух часов. После процедуры в течение суток внутривенно вводили гепарин со скоростью 1000 ЕД/час. Далее переходили на прежние дозы эноксапарина или продолжали инфузии гепарина. После тромболизиса сразу отмечалось улучшение газообмена, возрастала SpO₂, уменьшалась степень респираторной поддержки. Однако в анализе отмечалось повышение D-димеров в первые сутки с последующим их медленным снижением в течение 2–3 дней. Из больных, перенесших тромболизис, умерли двое, один — через неделю с клиникой молниеносной ТЭЛА

Таблица 3

Динамика D-димеров (мг/л, M ±) и баллов SOFA умерших и выживших в ОРПТ

Показатели в группах больных	Дни лечения				
	1-й	3-й	5-й	7-й	10-й
D-димер у умерших	3.4 ± 4.7	3.5 ± 4.3	4.7 ± 4.3	6.6 ± 6.2	7.9 ± 6.4
D-димер у выживших	1.46 ± 3.7	1.34 ± 2.9	1.66 ± 4.4	1.94 ± 4.5	1.86 ± 3.7
SOFA умерших	3.4 ± 2.9	2.5 ± 2.7	2.8 ± 3.5	3.0 ± 3.6	2.7 ± 2.3
SOFA выживших	2.2 ± 2.3	1.4 ± 1.9	1.1 ± 1.7	1.5 ± 2.7	0.9 ± 1.3

на фоне антикоагулянтной терапии эноксапарином в суточной дозе 1.5 мг/кг массы тела, второй – через 11 суток в результате прогрессирующей ПОН.

Для определения прогноза течения и исхода заболевания особое значение имеют динамика и пределы колебаний отдельных показателей. В этой связи интересна динамика уровня D-димеров и величины баллов по SOFA умерших и выживших в ОРПТ (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что непрерывное нарастание D-димеров и превышение их уровня 5 мг/л соответствуют неблагоприятному прогнозу. Для выживших пациентов ОРПТ уровень D-димеров в основном не превышал 2 мг/л. Показатель по шкале SOFA для выживших не превышал 2 балла, в то время как у умерших его значение достигало 3 и более баллов.

Гистология легких. По данным аутопсии, у подавляющего большинства умерших в легких преобладают пролиферативные процессы. Отмечается массивная гибель альвеолоцитов 1-го типа и синхронное поражение эндотелия капилляров. В альвеолах наблюдаются денудация («оголение» базальных мембран); инфильтраты из легочных макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, немногочисленных лимфоцитов; колонии микробных тел; гиперплазия альвеолярного и бронхиолярного эпителия с участками плоскоклеточной метаплазии. В части альвеол отмечаются разрастания фиброзной ткани, в легочной ткани формируется рыхлый фиброз (очаги организации). В большом количестве наблюдаются гиалиновые мембраны различной толщины и плотности. У отдельных больных встречаются эмфизематозно расширенные альвеолы с образованием больших полостей. Крупные и средние артерии с некоторой гипертрофией и склерозом средней оболочки, большое число сосудов замыкательного типа. Стенки артерий и вен всех калибров разрыхлены, отечны. В артериях мелкого и среднего калибра – организованные и организующиеся фибриновые и смешанные тромбы (рис. 3) с признаками нарушения микроциркуляции в виде эритроцитарных сладжей, стазов, фокусов экстравазации и дилатации капилляров. В просветах ветвей легочных артерий – фибриновые и эритроцитарно-фибриновые тромбы. В большинстве сосудов отмечаются лимфоцитарный эндотелиит и дистрофия эндотелиоцитов. Часть сосудов с признаками фибриноидного некроза в стенке.

Таким образом, гистологические изменения создают предпосылки для нарушения легочного кровообращения, пневмосклероза, а также формирования булл, являющихся частой причиной пневмоторакса, пневмомедиастинума.

Наши данные подтверждают, что в основе тяжелой гипоксии больных COVID-19 лежат нарушения кровообращения в малом круге вследствие эндотелиита, затем тромбоза сначала мелких, далее более крупных сосудов, нарушения проницаемости сосудистой стенки. В после-

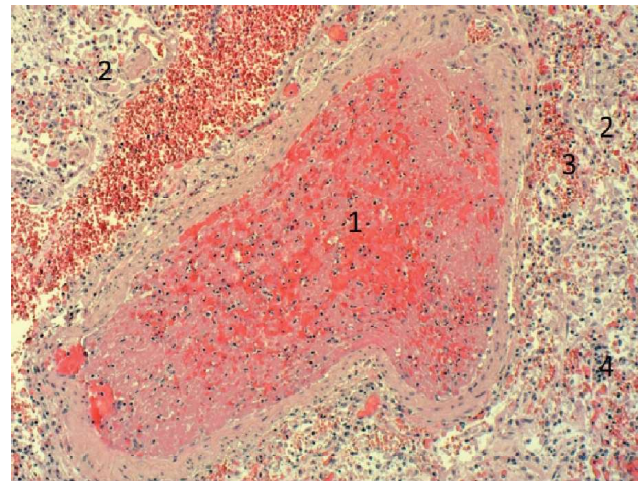


Рис. 3. Гистологический препарат ткани легкого (100-кратное увеличение, окраска гематоксилин-эозином): 1 – в просвете ветви легочной артерии тромб смешанного строения; 2 – гиалиновые мембраны в альвеолах; 3 – геморрагическое пропитывание вокруг сосуда; 4 – смешанноклеточный воспалительный инфильтрат в просветах альвеол

дующем происходят отек, белковое пропитывание паравазальных пространств и затем преобразование этих структур в соединительную ткань с формированием склероза, гиалиноза и фиброза. Вследствие потери эластичности сосудов они становятся хрупкими, и возникают аррозивные кровотечения в мягкие ткани. Часто это наблюдается в местах прилегания лицевых масок, точках длительных позиционных и других сдавлений, а при кашле гематомы возникают в мышцах, участвующих в дыхании.

Выводы

1. Своевременная вакцинация является эффективным средством профилактики, снижения степени тяжести, улучшения исходов лечения больных COVID-19.
2. Уровень D-димеров выше 5 мг/л (норма – до 0.55 мг/л) с тенденцией к нарастанию свидетельствует о прогрессировании тромбозов и высокой вероятности летального исхода.
3. АПГ не всегда позволяет достоверно установить тромбоз мелких ветвей легочной артерии.
4. Лабораторные признаки гиперкоагуляции определяются как при тромбозах, тромбоэмболиях, так и у больных с гематомами.
5. У пациентов с COVID-19 внутренние кровотечения обусловлены механическим воздействием (кашель, позиционное сдавление) на «хрупкий» сосуд, а не гипокоагуляцией.
6. Низкомолекулярные гепарины в профилактических и даже лечебных дозах не исключают тромбозы в системе легочного кровообращения.

Рекомендации

На ранних этапах лечения больных COVID-19, кроме патогенетической терапии, назначения антикоагулянтов, при нарастании уровня D-димеров выше 5 мг/л и дыхательной недостаточности следует проводить системный тромболизис. Это поможет существенно улучшить кровообращение в легких, системе микроциркуляции, снять альвеолярно-капиллярный блок и предотвратить тяжелую гипоксию.

Чтобы поверить в необходимость проведения тромболизиса при отсутствии ТЭЛА, надо понять, что тромбозы мелких сосудов в системе легочной артерии более опасны, чем ТЭЛА одним тромбом, пусть даже крупного сосуда. Чем дальше мы отодвигаем устранение блока легочного кровообращения, тем более выражены будут склеротические процессы и тяжелее прогноз.

Литература

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March. WHO; 2020. <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Situation by Region, Country, Territory & Area. <https://covid19.who.int/table>.
3. Terms of Reference for the Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution (TAG-VE). WHO; 2021. [https://www.who.int/publications/m/item/terms-of-reference-for-the-technical-advisory-group-on-sars-cov-2-virus-evolution-\(tag-ve\)](https://www.who.int/publications/m/item/terms-of-reference-for-the-technical-advisory-group-on-sars-cov-2-virus-evolution-(tag-ve)).
4. Nyberg T. et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study // *Lancet*. – 2022. – V. 399. – № 10332. – P. 1303–1312.
5. Omicron Variant: What You Need to Know. CDC. USA; 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>.
6. Veneti L. et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022 // *Euro Surveill*. – 2022. – V. 27. – № 4. – P. 2200077.
7. Guan W.J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. – 2020. – V. 382. – № 18. – P. 1708–1720.
8. Tang N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost*. – 2020. – V. 18. – № 4. – P. 844–847.
9. 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. – V. 395. – № 10229. – P. 1054–1062.
10. Халирахманов А.Ф. и др. Патогенез, диагностика и лечение гемостатических нарушений у пациентов с COVID-19 // *Acta Naturae*. – 2021. – Т. 13. – № 2 (49). – С. 79–84. [Khalirakhmanov A.F. et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of hemostatic disorders in patients with COVID-19 // *Acta Naturae*. – 2021. – V. 13. – № 2 (49). – P. 79–84. In Russian].
11. Кузник Б.И. и др. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // *Успехи физиологических наук*. – 2020. – Т. 51. – № 4. – С. 51–63. [Kuznik B.I. et al. COVID-19: impact on immunity, hemostasis system and possible ways of correction // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk (Advances in Physiological Sciences)*. – 2020. – V. 51. – № 4. – P. 51–63. In Russian].
12. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). – Москва. – 2022. [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (Covid-19). Temporary guidelines. Version 15 (02/22/2022). – Moscow. – 2022. In Russian]. <https://base.garant.ru/403564992>.
13. Бовт Е.А. и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных Covid-19 // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 62–73. [Bovt E.A. et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with Covid-19 // *Pediatriya im. G.N. Speranskogo (Pediatrics a. n. G.N. Speransky)*. – 2020. – V. 99. – № 6. – P. 62–73. In Russian].
14. Макацария А.Д. и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2020. – Т. 14. – № 2. – С. 123–131. [Makatsaria A.D. et al. Coronavirus infection (Covid-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome // *Akusherstvo, Gynekologia i Reproduktsiya (Obstetrics, Gynecology and Reproduction)*. – 2020. – V. 14. – № 2. – P. 123–131. In Russian].
15. Пасько В.Г. и др. Анализ эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Лечение и профилактика*. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 5–10. [Pasko V.G. et al. Analysis of the effectiveness of treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19 // *Lechenie i profilaktika (Treatment and prevention)*. – 2020. – V. 10. – № 3. – P. 5–10. In Russian].
16. Пасько В.Г. и др. Особенности течения второй волны новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Лечение и профилактика*. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 30–37. [Pasko V.G. et al. Peculiarities of the course of the second wave of the new coronavirus infection COVID-19 // *Lechenie i profilaktika (Treatment and prevention)*. – 2021. – V. 11. – № 2. – P. 30–37. In Russian].
17. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // *Практическая пульмонология*. – 2020. – № 1. – С. 3–13. [Anaev E.Kh., Knyazheskaya N.P. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy // *Prakticheskaya pul'monologiya (Practical Pulmonology)*. – 2020. – № 1. – P. 3–13. In Russian].
18. Costanzo L. et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2020. – V. 8. – № 5. – P. 711–716.
19. Tang N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J Thromb Haemost*. – 2020. – V. 18. – № 5. – P. 1094–1099.