

УДК 616-089:616.151.5:616.98

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1461>Бойко В.В., Лихман В.М., Шевченко О.М., Ткачук О.Ю., Меркулов А.О.,
Ткач С.В., Мирошниченко Д.О., Пономарьова К.В.ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Оцінка перебігу коагулопатій, пов'язаних із COVID-19, у пацієнтів з хірургічною патологією

Резюме. *Актуальність.* Коронавірусне захворювання (COVID-19) являє собою висококонтагіозну інфекцію, етіологічним фактором якої є вірус SARS-CoV-2. При COVID-19 порушення гемостазу варіюють у широких межах: від латентної гіперкоагуляції, що виникає тільки за результатами лабораторних тестів, до тяжких клінічних проявів у вигляді церебрального, коронарного артеріального або венозного тромбозу, ускладненого тромбоемболією легеневої артерії. **Мета.** Вивчення клінічних проявів порушень гемостазу за даними лабораторних досліджень. **Матеріали та методи.** Наведено дані спостереження 89 пацієнтів, які перебували на лікуванні з приводу хірургічної патології на тлі COVID-19. Хворі були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, тромботичні ускладнення виявлені у 37%. Виникали як венозні (64%), так і артеріальні (36%) тромбози. Геморагічні ускладнення були виявлені у 15,7% пацієнтів. **Результати.** За результатами обстеження пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 тромбоемболію легеневої артерії було виявлено у 11,4%, тромбози глибоких вен і катетер-асоційовані тромбози — у 1,2%, ішемічні інсульти — у 1,3% пацієнтів. Кумулятивна частота тромбозів становила 28%. Слід звернути увагу на складність діагностики тромботичних ускладнень у хворих, яким проводилася штучна вентиляція легень. Загальна кумулятивна частота тромбозів на 7, 14 та 21-й дні госпіталізації становила 12, 28 та 36% відповідно, тоді як тромботичні ускладнення, що мали перебіг із клінічними проявами, траплялися з частотою лише 7, 14 та 21%, що було майже у 2 рази рідше. Це ще раз підтверджує необхідність обстеження всіх пацієнтів із COVID-19 на наявність можливих тромботичних ускладнень, незалежно від клінічних проявів. **Висновки.** Пацієнтам після виписки зі стаціонару необхідно продовжувати безперервну тромбопрофілактику. Перевагу слід віддавати низькомолекулярним гепаринам у стандартній профілактичній дозі, альтернативою яким є прямі пероральні антикоагулянти, що застосовуються за протоколами в хірургії для профілактики післяопераційного тромбозу. Тривалість постгоспітальної тромбопрофілактики визначають індивідуально з урахуванням факторів ризику тромбозів до нормалізації показників D-димеру та фібриногену, але не менше ніж 2 тижні після виписки.

Ключові слова: хірургічна патологія; COVID-19; тромбоемболічні ускладнення

Вступ

Коронавірусне захворювання (COVID-19) являє собою висококонтагіозну інфекцію, етіологічним фактором якої є вірус SARS-CoV-2 [1]. Інфекція нерідко ускладнюється дихальними порушеннями, схожими на тяжкий гострий респіраторний синдром (ГРДС), розвитком інтерстиціальної пневмонії і ГРДС, що вимагають неінвазивної та інвазивної вентиляції легень [2]. Леталь-

ність пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, досягає 88% [3]. Іншою особливістю COVID-19 є виражений протромботичний статус, що супроводжується великою кількістю тромботичних подій, особливо венозних тромбоемболічних ускладнень [4, 5]. Велика кількість наукових даних свідчить про протромботичні (прокоагуляційні) зміни системи гемостазу, що виникають переважно у госпіталізованих пацієнтів із тяжкими

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Пономарьова Катерина Володимирівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії 1, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: eponkat@gmail.com

For correspondence: K.V. Ponomarova, PhD, Assistant at the Department of surgery 1, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: eponkat@gmail.com

формами захворювання [6]. Основними лабораторними маркерами є підвищення рівня D-димеру, подовження протромбінового часу, зниження числа тромбоцитів і зміна концентрації фібриногену [5, 7].

Передбачається, що в основі протромботичних ускладнень при COVID-19 лежать кілька механізмів, а саме дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром), легенева внутрішньосудинна коагулопатія або мікроциркуляторний обструктивний тромбозапальний синдром легень, вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, тромботична мікроангіопатія та ендотеліт [8, 9].

Зокрема, механізми протромботичних змін системи гемостазу можуть включати: пряме ушкодження ендотелію вірусом, гіпоксією, ДНК та гістонами епітеліального, ендотеліального та нейтрофільного походження, запальними цитокінами; порушення регуляції активності макрофагів і лімфоцитів; зниження кількості ангіотензинперетворюючого ферменту 2, що супроводжується збільшенням концентрації ангіотензину; активацію комплементу; продукцію антифосфоліпідних антитіл; розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії [10–12].

При COVID-19 порушення гемостазу варіюють у широких межах: від латентної гіперкоагуляції, що виникає тільки за результатами лабораторних тестів, до тяжких клінічних проявів у вигляді церебрального, коронарного артеріального або венозного тромбозу, ускладненого тромбоемболією легеневої артерії, а також регіонального мікротромбозу або ДВЗ [3, 13].

Саме передтермінальний ДВЗ-синдром частіше стає причиною прогресуючої поліорганної недостатності, хоча на відміну від сепсису та інших гострих патологічних станів ДВЗ при COVID-19, як правило, не супроводжується коагулопатією споживання та геморагічним діатезом [1, 14].

Улюблене місце внутрішньосудинного тромбоутворення при COVID-19 — судини легень [5, 15]. Відомо, що активація системи згортання крові та утворення згустків у вогнищах запалення — захисний механізм, спрямований на фізичне відмежування вогнища інфекції, що перешкоджає інвазії патогену та його поширенню в організмі [1, 8].

Мета дослідження: вивчити та оцінити клінічні прояви порушень гемостазу, пов'язані з COVID-19, у хворих із хірургічною патологією за даними лабораторних та інструментальних досліджень.

Матеріали та методи

У роботі наведені дані спостереження 89 пацієнтів з приводу хірургічної патології, в яких був виявлений COVID-19. Всі хворі перебували на лікуванні у клініці Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Найбільший відсоток пацієнтів — це хворі, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Слід зазначити, що тромботичні ускладнення виявлені у 37 %. Крім того, у пацієнтів виникали як венозні (64 %), так і артеріальні (36 %) тромбози. Геморагічні ускладнення виявлені у 14 (15,7 %) з 89 пацієнтів.

Геморагічні ускладнення при COVID-19 були обумовлені як дією SARS-CoV-2, що провокує випадки тромбозитопенії, та ДВЗ-синдромом, так і застосуванням антикоагулянтної терапії. Серед тих, хто отримував антикоагулянти, ці ускладнення траплялись з частотою 3 %.

Результати та обговорення

Дані про частоту виявлення тромботичних ускладнень прямо залежали від обсягу обстеження. Очевидно, що складно діагностувати тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) у пацієнтів із ГРДС, безсимптомні тромбози глибоких вен або ішемічний інсульт у пацієнтів, яким проводиться штучна вентиляція легень та які перебувають у несвідомому стані через використання медикаментозної седативної терапії.

За результатами обстеження пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 тромбоемболію легеневої артерії було виявлено у 11,4 %, тромбози глибоких вен і катетер-асоційовані тромбози — у 1,2 %, ішемічні інсульти — у 1,3 % пацієнтів. Кумулятивна частота тромбозів становила 28 %.

Особливо слід відзначити складність діагностики тромботичних ускладнень у хворих, яким проводилася штучна вентиляція легень. Незважаючи на те, що всі пацієнти з першого дня отримували тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами (НМГ), частота тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, які проходили лікування у клініці Інституту, становила 6,9 %, кумулятивна частота — 19 %. При цьому кумулятивна частота тромбоемболічних ускладнень була значно більшою серед пацієнтів, переведених у відділення інтенсивної терапії (25,4 %), ніж серед пацієнтів, які отримували лікування у хірургічних відділеннях (5,2 %).

Більшість тромботичних ускладнень виявляли у перші 24 години госпіталізації. У цілому за цей часовий проміжок ТЕЛА виявлено у 1,4 % пацієнтів, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок — у 1,2 %, катетер-асоційовані тромбози глибоких вен — у 1,8 %, ішемічні мозкові інсульти — у 2,2 %, гострий коронарний синдром — у 1,1 %. Однак такі ускладнення виявлено тільки в тих хворих, які увійшли до нашого дослідження, а не в усій популяції госпіталізованих із COVID-19 на тлі хірургічної патології. Цим можна пояснити великі відмінності в частоті виявлення тромботичних ускладнень, оскільки їх діагностика багато в чому залежала від різної тактики обстеження.

Під час проведення досліджуваним пацієнтам із COVID-19 на тлі хірургічної патології комп'ютерної томографії (КТ) з внутрішньовенним контрастуванням (КТ-ангіографія) прояви ТЕЛА виявлено у 17 (19,1 %) обстежених хворих.

При здійсненні ультразвукової діагностики (УЗД) усім пацієнтам із COVID-19, яким проводилася штучна вентиляція легень, частота тромботичних ускладнень становила 18,4 %, серед них у 12,6 % — тромбози глибоких вен, 3/4 з яких були катетер-асоційованими, у 1,4 % виявлено тромби на трикуспідальному клапані.

Отже, регулярне проведення КТ-ангіографії й УЗД усім пацієнтам, які перебувають на лікуванні з приводу хірургічної патології на тлі COVID-19, збільшує мож-

ливість виявлення тромботичних ускладнень, частота яких зростає пропорційно часу перебування у стаціонарі. Загальна кумулятивна частота тромбозів на 7, 14 та 21-й дні госпіталізації дорівнювала 12, 28 та 36 % відповідно, тоді як тромботичні ускладнення, що мали перебіг із клінічними проявами, траплялися з частотою лише 7, 14 та 21 %, що було майже у 2 рази рідше. Це ще раз свідчить про необхідність обстеження всіх пацієнтів із COVID-19 на наявність можливих тромботичних ускладнень, незалежно від клінічних проявів.

Тромбози значно частіше траплялися у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, ніж у пацієнтів хірургічних відділень (на 7-му, 14-ту та 21-шу добу лікування — 24, 45 і 57 % відповідно). Крім перебування у відділенні інтенсивної терапії, факторами ризику виникнення тромботичних ускладнень були лейкоцитоз і висока концентрація D-димеру в плазмі. При тромботичних ускладненнях ризик смерті збільшувався в 2,2 рази.

При порівнянні результатів КТ-ангіографії у досліджуваних пацієнтів із ГРДС внаслідок COVID-19 та у хворих на ГРДС без COVID-19 встановлено, що у 24 % хворих на ГРДС, викликаний COVID-19, була виявлена ТЕЛА, тоді як у пацієнтів із ГРДС, але без COVID-19 ТЕЛА відзначена лише у 9 % випадків. Отже, при ГРДС, викликаному COVID-19, ТЕЛА виникає значно частіше, ніж при ГРДС іншої етіології.

При хірургічній патології на тлі COVID-19 та концентрації D-димеру плазми > 5000 мкг/л ТЕЛА виявляється у 76 % пацієнтів, у 72 % спостережень без ТЕЛА концентрація D-димеру була < 5000 мкг/л.

При КТ-перфузії легень встановлено, що вже на ранній стадії COVID-19 при концентрації D-димеру < 500 нг/мл виявляються множинні білатеральні дефекти перфузії внаслідок мікросудинної обструкції. ТЕЛА є досить імовірною при пізніх стадіях захворювання, її слід також запідозрити, якщо у пацієнта з'явилося кровохаркання, незрозуміла тахікардія, симптоми тромбозу глибоких вен, збільшення концентрації D-димеру > 50 нг/мл.

За даними автопсії, у 8 (57,1 %) із 14 померлих від COVID-19 на тлі хірургічної патології пацієнтів виявлено тромби у венах нижніх кінцівок, які не виявлені при житті; ТЕЛА була причиною смерті 5 (35,7 %) хворих. У пацієнтів із супутніми захворюваннями та для виключення несумісності з іншими ліками можливий індивідуальний підбір дози НМГ під контролем анти-Ха-активності.

У госпіталізованих пацієнтів рекомендується проводити щоденний моніторинг показників гемостазу, а саме рівня фібриногену, D-димеру, та загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів. Прогресуюче збільшення вмісту D-димеру та фібриногену — ознака недостатньої дози антикоагулянта та підстава для її корекції під безперервним (щодня або декілька разів у день) лабораторним контролем. Для запобігання геморагічним ускладненням збільшення дози НМГ бажано проводити під контролем тестів гемостазу.

З огляду на те, що COVID-19 характеризується високим ризиком тромботичних ускладнень, пацієнтам після виписки зі стаціонару необхідно безперервно

продовження тромбoproфілактики. Слід віддавати перевагу препаратам НМГ у стандартній профілактичній дозі. Альтернативою НМГ є прямі пероральні антикоагулянти, що застосовуються за протоколами в хірургії для профілактики післяопераційного тромбозу.

Тривалість постгоспітальної тромбoproфілактики визначають індивідуально з урахуванням факторів ризику тромбозів до нормалізації показників D-димеру та фібриногену, але не менше ніж 2 тижні після виписки.

Усім пацієнтам, які перенесли COVID-19 на тлі хірургічної патології, рекомендовані немедикаментозні способи тромбoproфілактики. Слід підкреслити, що подані пропозиції щодо профілактики й лікування тромботичних ускладнень COVID-19 мають суто рекомендаційний характер. Ці рекомендації узагальнюють частину інформації, накопиченої та опублікованої за порівняно короткий час поширення пандемії COVID-19, що спонукає до більш активної профілактики та лікування тромботичних ускладнень шляхом використання прямих антикоагулянтів. Слід зважати на те, що всі існуючі на сьогодні дослідження стосовно коагулопатій у хворих на COVID-19, проведені в розпал пандемії, мають попередній характер, і їх результати можуть бути переглянуті в майбутньому після ретельного ретроспективного аналізу накопиченого клінічного досвіду та нових даних про патогенез COVID-19.

Висновки

Механізми коагулопатії можна підсумувати за двома основними напрямками: шляхи, обумовлені запаленням, і пов'язані зі специфічним вірусом. Частота тромбоемболічних ускладнень є високою, а тромбоемболія легеневої артерії при цьому є найбільш частою. Виправданим є проведення в даній категорії хворих щоденного моніторингу показників гемостазу, а саме рівня фібриногену, D-димеру, та загального аналізу крові з підрахунком тромбоцитів. Низькомолекулярний гепарин вважається основним профілактичним і терапевтичним засобом у пацієнтів із COVID-19.

Лікування тромбоемболічних ускладнень слід починати без зволікання в усіх випадках із певним або клінічно підозрюваним діагнозом, підтвердженим діагностичними методами.

Подані пропозиції щодо профілактики й лікування тромботичних ускладнень COVID-19 мають суто рекомендаційний характер.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridge-wood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020. 2(7). 437-45. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30121-1.
2. Xu J.F., Wang L., Zhao L. et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Respiratory Research*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.

3. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv. Preprint. Posted. 2020, May 29.* doi: 10.1101/2020.04.30.2008-6736.
4. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. "War to the knife" against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care. 2020. 24(1). 1-4.* doi: 10.1186/s13054-020-03060-9.
5. Boonyawat K., Chanrathammachart P., Numthavaj P. et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. J. 2020. 18(1). 34.* doi: 10.1186/s12959-020-00248-5.
6. Demelo-Rodriguez P., Cervilla-Munoz E., Ordieres-Ortega L. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb. Res. 2020. 192. 23-6.* doi: 10.1016/j.thromres. 2020. 05. 018.
7. Whyte C.S., Morrow G.B., Mitchell J.L. et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J. Thromb. Haemost. 2020 Apr 23.* doi: 10.1111/jth.14872.
8. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J. 2020. 21(41.32). 3038-44.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
9. Giani M., Seminati D., Lucchini A. et al. Exuberant plasmodiocytes in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J. Thorac. Oncol. 2020. 15(5). 65-6.* doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.008.
10. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya. 2020. 30(5). 645-657.* <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
11. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost. 2020. 18(8). 1995-2002.* doi: 10.1111/jth.14888.
12. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology. 2020. 297(1). e216-222.* doi: 10.1148/radiol.2020201629.
13. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med. 2020. 173(4). 268-277.* doi: 10.7326/m20-2003.
14. Ramachandra S., Zaid F., Aggarwal A. et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol. Dis. 2017. 64. 53-57.* doi: 10.1016/j.bcmd. 2016.10.023.
15. Loscocco G.G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore and COVID-19. *Int. J. Hematol. 2020. 112(1). 125-126.* doi: 10.1007/s12185-020-0289.

Отримано/Received 04.11.2021

Рецензовано/Revised 11.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2021 ■

V.V. Boyko, V.M. Likhman, O.M. Shevchenko, O.Yu. Tkachuk, A.O. Merkulov, S.V. Tkach, D.O. Miroshnichenko, K.V. Ponomarova State Institution "V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Assessment of the course of coagulopathies in patients with surgical pathology on the background of COVID-19

Abstract. Background. Coronavirus disease (COVID-19) is a highly contagious infection, the etiological factor of which is the SARS-CoV-2. In COVID-19, hemostasis disorders vary widely: from latent hypercoagulation, which is detected only by the results of laboratory tests, to severe clinical manifestations in the form of cerebral, coronary arterial or venous thrombosis complicated by pulmonary embolism. The purpose: to study clinical manifestations of hemostasis disorders according to laboratory studies. **Materials and methods.** The observation data of 89 patients who were treated for surgical pathology associated with COVID-19 are presented. All individuals were hospitalized in the intensive care unit, thrombotic complications were detected in 37 % of them. Both venous (64 %) and arterial (36 %) thrombosis occurred. Hemorrhagic complications were found in 15.7 % of patients. **Results.** According to a survey of people with a confirmed diagnosis of COVID-19, pulmonary embolism was detected in 11.4 %, deep vein thrombosis and catheter-associated thrombosis — in 1.2 %, ischemic stroke — in 1.3 % of patients. The cumulative frequency of thrombosis was 28 %. Attention should be paid to the comple-

xity of the diagnosis of thrombotic complications in patients who underwent artificial lung ventilation. The overall cumulative incidence of thrombosis on days 7, 14 and 21 of hospitalization was 12, 28 and 36 %, respectively, while the frequency of thrombotic complications with clinical manifestations was only 7, 14 and 21 %, which is almost 2 times less common. This once again suggests the need to examine all patients with COVID-19 for possible thrombotic complications, regardless of clinical manifestations. **Conclusions.** Patients should receive continuous thromboprophylaxis after discharge from a hospital. Preference should be given to low molecular weight heparins in a standard prophylactic dose, an alternative to which are direct oral anticoagulants used in surgical protocols to prevent postoperative thrombosis. The duration of post-hospital thromboprophylaxis is determined individually taking into account the risk factors of thrombosis until the normalization of D-dimer and fibrinogen, but not less than 2 weeks after discharge. **Keywords:** surgical pathology; COVID-19; thromboembolic complications