

ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО
кафедра пропедевтики внутренних болезней
кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

зав. кафедрой, д.мед.н. профессор, чл.-корр. НАМНУ Игнатенко Г. А.

зав. кафедрой, к.м.н., доц. Тарадин Г. Г.

доц., к.м.н. Ракитская И. В.

асс. Калуга А. А.

Донецк
2021

Введение

- ▶ COVID-19 остается глобальной пандемией с растущими показателями смертности и заболеваемости. На середину марта 2021 – всего заболевших более 120 млн, скончавшихся уже более 2 млн 670 тыс. человек (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). Поражение сердечно-сосудистой системы у больных острым тяжелым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), встречаются у 20–30% госпитализированных пациентов, являются тяжелым осложнением заболевания, ответственное за 30–40% летальных исходов.
- ▶ Первые исследования продемонстрировали высокую частоту развития венозных тромбозов (ВТЭ), включая тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) на фоне COVID-19, – до 35% больных, среди госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), несмотря на проведение антикоагулянтной терапии.
- ▶ Тяжелые осложнения COVID-19, ассоциированные с нарушением процессов коагуляции, характеризуются повышением уровней D-димера, фибриногена и с повышенным риском развития тромбоза в системе артериального и венозного русла, в частности ТЭЛА.
- ▶ **ТЭЛА является непосредственной причиной смерти примерно у 30% больных с COVID-19.**
- ▶ На сегодняшний день недостаточно данных об эпидемиологии и патофизиологических механизмах развития тромбозов при COVID-19, полученных из рандомизированных клинических исследований.

Эпидемиология ТЭЛА у больных COVID-19 (1)

- ▶ По данным 2-х ретроспективных исследований F. Grillet et al. и I. Leonard-Lorant et al. (оба во Франции) ТЭЛА развилась у 3,4% и 8,9% больных COVID-19. При этом после выполнения КТ-ангиографии, признаки ТЭЛА были обнаружены у 23% и 30% пациентов.
- ▶ В проспективном обсервационном исследовании J. Helms et al. (Франция) ТЭЛА наблюдалась у 16,7% больных, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии. При этом отсутствовали признаки тромбоза глубоких вен (ТГВ) или других источников тромбоэмболии. **Этот факт свидетельствует о том, что, по крайней мере, в некоторых случаях, ведущей причиной ТЭЛА является легочный тромбоз в русле легочной артерии, а не венозные эмболии.**
- ▶ По результатам исследования R. Beun et al. (Нидерланды) среди 75 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, частота развития ТЭЛА составила 26,6%.

Grillet F, et. al. Radiology. 2020 Sep;296(3):E186-E188.

Léonard-Lorant I, et al. Radiology. 2020 Sep;296(3):E189-E191.

Helms J, et al. Intensive Care Med. 2020. Jun;46(6):1089-1098

Beun R, et. al. Int J Lab Hematol. 2020 Jun;42 Suppl 1(Suppl 1):19-20.

Эпидемиология ТЭЛА у больных COVID-19 (2)

- ▶ В работе J. Poissy et al. (Франция, n=107) ТЭЛА развилась у 22 (20,6%) пациентов, госпитализированных в ОРИТ и получающих антикоагулянтную терапию. ТЭЛА при COVID-19 развивается намного чаще, чем у больных ОРИТ без диагноза COVID-19 (6,1%) и у больных гриппом (7,5%).
- ▶ В еще одном ретроспективном когортном исследовании F.A. Klok et al., (Нидерланды), в состав которого вошли 184 пациента, госпитализированные в ОРИТ, сообщается, что ТЭЛА развилась у 13,6% больных, несмотря на проведение антикоагулянтной терапии.
- ▶ При увеличении сроков наблюдения за пациентами с 1 до 2 нед. частота развития ТЭЛА увеличилась до 35,3%. Это можно объяснить тем, что повышенная осведомленность о развитии такого осложнения, возможно, привела к большей настороженности и увеличению числа выполненных диагностических процедур для выявления легочной эмболии. **Кроме того, есть данные, свидетельствующие, что частота ВТЭ и, в частности, ТЭЛА может увеличиваться со сроком течения заболевания.**
- ▶ По данным Y. Sakr et al. частота развития ТЭЛА у больных COVID-19 по данным многочисленных когортных исследований широко варьирует и составляет для больных общих палат 2,6-8,9%, для ОРИТ достигает 35,3%.
- ▶ По данным систематического обзора и мета-анализа L.Roncon et al., проанализировавших 7178 COVID-19 пациентов среди больных, госпитализированных в общие палаты и ОРИТ, **суммарная частота ТЭЛА (или легочного тромбоза) составила 14,7% и 23,4% соответственно.**

Sakr Y, et al. Ann Intensive Care. 2020 Sep 16;10:124.

Poissy J, et. al. Circulation. 2020;14:184–6.

Klok FA, et. al. Thromb Res. 2020;191:145–7.

Roncon L., et al. Eur J Intern Med. 2020; 82:29–37

Факторы риска развития ТЭЛА у больных COVID-19

(1)

- ▶ Пока имеется ограниченное количество исследований, посвященных оценке факторов риска развития ТЭЛА в этой популяции больных. **Полагают, что ТЭЛА у таких больных может развиваться как на фоне известных, так и ранее неизвестных факторов риска.**
- ▶ К основным факторам риска развития ТЭЛА у больных COVID-19 относятся:
 - **мужской пол**
 - **возраст старше 40 лет**
 - **боль в грудной клетке и выраженная одышка**
 - **высокий уровень лейкоцитов и С-реактивного белка, свидетельствующие о системном воспалительном ответе**
 - **высокий уровень D-димера.**

Факторы риска развития ТЭЛА у больных COVID-19

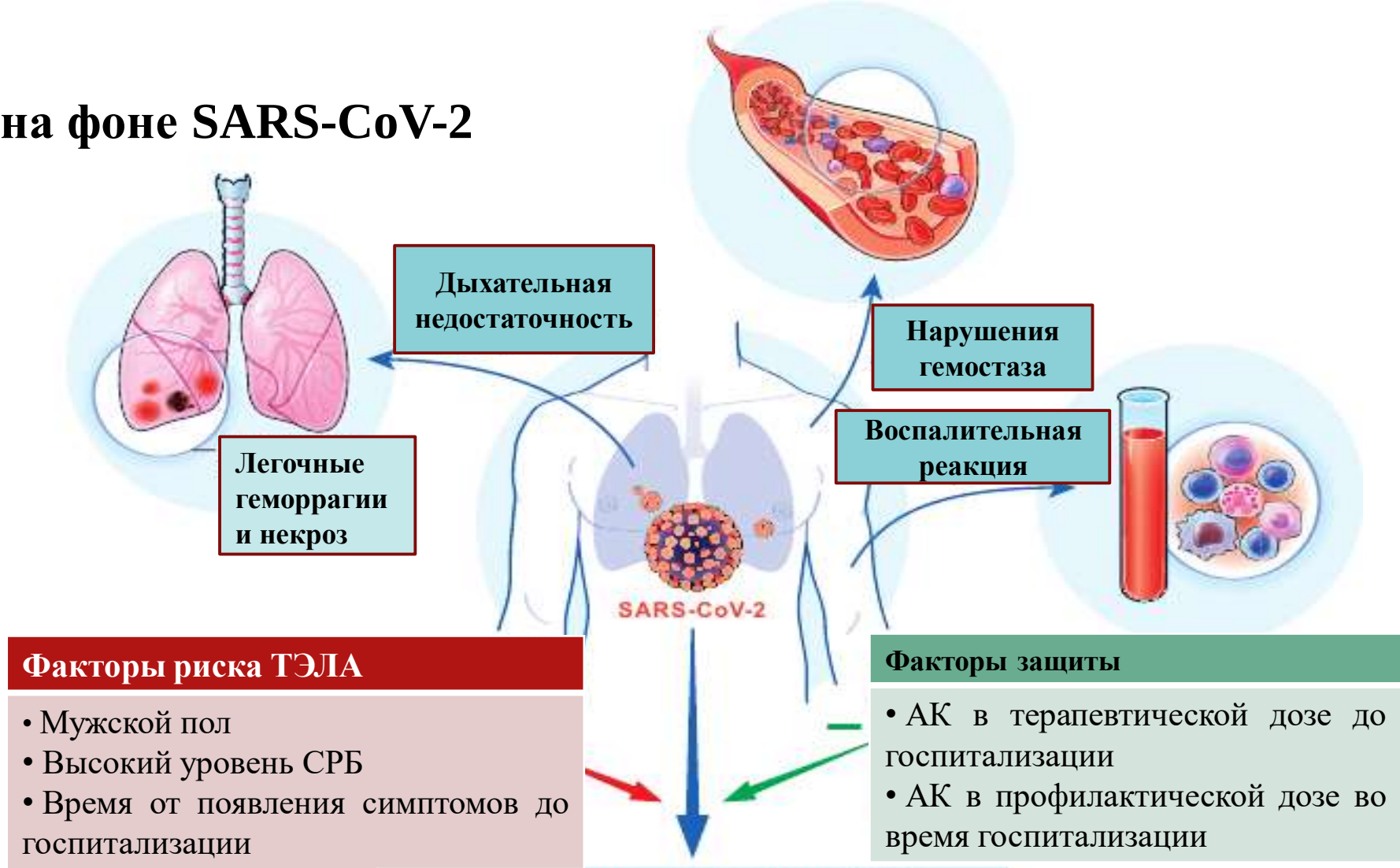
(2)

- **иммобилизация (длительный постельный режим)**
- **тяжелое течение заболевания, госпитализация в ОРИТ**
- **дегидратация**
- **дыхательная недостаточность**
- **сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по NYHA)**
- **хроническая обструктивная болезнь легких**
- **ожирение**

Zhai Z, et. al. Thromb Haemost. 2020 Jun;120(6):937-948.

Nopp S, et. al. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Sep 25;4(7):1178-1191.

Схема развития ТЭЛА на фоне SARS-CoV-2



Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;
СРБ – С-реактивный белок; АК – антикоагулянты.

Fauvel C. et al. Eur Heart J. 2020 Jul 1;41(32):3058-68.



Патофизиологические механизмы развития ТЭЛА фоне COVID-19

- ▶ На сегодняшний день рассматривается несколько различных патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ТЭЛА у больных COVID -19:
 - повышенный системный воспалительный ответ
 - нарушения системы гемостаза
 - развитие легочной внутрисосудистой коагулопатии
 - эндотелиальная дисфункция.
- ▶ В исследовании Н. Han et al., проведенном в университете Wuhan (Китай, 2020г), было подтверждено развитие гиперкоагуляционного состояния, характеризующегося более высоким уровнем D-димера, фибриногена и продуктов деградации фибриногена.
- ▶ М. Oudkerk et al., (Нидерланды) полагают, что высокие уровни D-димера, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, не только вторичны по отношению к системному воспалению, но и отражают истинное протромботическое состояние, возможно, индуцированное клеточной активацией, вызванной вирусом.

Bikdeli B. et. al. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16; 75(23): 2950-2973.
Han H, et al. Clin Chem Lab Med 2020 Mar 16 [E-pubahead of print].
Oudkerk M, et. al. Brit J Radiol, 2020; 93: 20200718.

Фенотипы и возможные патофизиологические механизмы тромботических поражений легких на фоне COVID-19

- ▶ Можно выделить по крайней мере два основных фенотипа пациентов с тромботическим поражением легких COVID-19:
 1. Пациенты с «обычной» ВТЭ
 2. Пациенты с легочным микротромбозом (ЛМТ)
- ▶ ЛМТ может быть результатом локальной гиперкоагуляции. **Образование тромбов в микроциркуляторном русле может быть частью физиологических усилий, направленных на ограничение вирусной нагрузки в легких.**
- ▶ Вирусная инвазия вызывает интенсивное воспаление легких, которое, в свою очередь, запускает локальную активацию гемостаза, приводящую к взаимодействию между тромбоцитами и эндотелием. Механизмы, лежащие в основе коагулопатии, индуцированной COVID-19, могут отличаться от тех, которые наблюдаются у пациентов с сепсисом.

Sakr Y, et al. Ann Intensive Care. 2020 Sep 16; 10: 124.
McGonagle D, et. al. Lancet Rheumatol. 2020; 2:e437–45.
Nopp S, et. al. Res Pract Thromb Haemost. 2020 Sep 25;4(7):1178-1191.

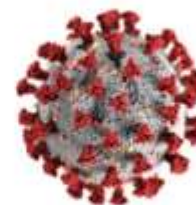
Механизмы развития гиперкоагуляции

- I. Прямые и косвенные патологические последствия COVID-19, такие как тяжелая гипоксия, ранее существовавшие сопутствующие заболевания и связанная с ними органная дисфункция, могут predispose к нарушениям гемостаза. Гипоксия может predispose к тромбозу за счёт увеличения вязкости крови.
- II. Эндотелиальная дисфункция, повышение уровня фактора фон Виллебранда, активация толл-подобных рецепторов и активация тканевого фактора могут индуцировать провоспалительные и прокоагулянтные эффекты через активацию комплемента и высвобождение цитокинов, что приводит к нарушению регуляции коагуляционного каскада с последующим образованием легочных внутрисосудистых или системных тромбов.
- III. «Цитокиновый шторм» вызывает вторичное развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с активацией свёртывания крови, повышая риск внутрисосудистого микротромбоза и вторичной коагулопатии, способствующих возникновению тромбоэмболий.

Роль повреждения эндотелия

- ▶ Эндотелиальная дисфункция относится к системному состоянию, при котором эндотелий утрачивает некоторые свои физиологические свойства, такие как стимулирование вазодилатации, фибринолиза и антиагрегации.
- ▶ Вирус индуцирует повреждение эндотелия путем прямого проникновения в эндотелиальные клетки, которые обладают ключевыми рецепторами для SARS-CoV-2 (ангиотензин-превращающий фермент-II), воздействия цитокинов на эндотелий и высвобождения фактора фон Виллебранда эндотелиальными клетками.
- ▶ Облитерация и тромбоз сосудов малого и среднего калибра являются распространенными находками при ЛМТ, вторичными по отношению к COVID-19.

Схематическое представление возможных патофизиологических механизмов, лежащих в основе ТЭЛА у пациентов с COVID-19



Факторы риска ТЭЛА

- острое начало
- иммобилизация
- ХОБЛ
- ХБП
- СН и пр.

Нарушение коагуляции

Легочный микротромбоз
Внутриосудистая коагулопатия
Повышение уровня D-димера

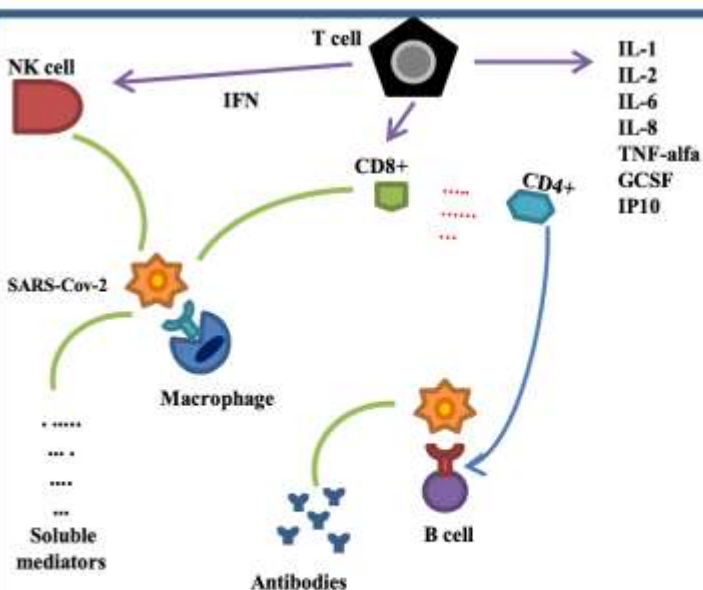
Гипоксия

- повышение вязкости крови
- индуцируемый гипоксией транскрипционный фактор-зависимый сигнальный путь

**PULMONARY
THROMBOEMBOLISM**

Воспалительный ответ Эндотелиальная дисфункция «Цитокиновый шторм»

- фактор некроза опухоли
- лимфопения
- воспалительные цитокины



Примечание: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, СН – сердечная недостаточность

Sakr Y. et al. Ann Intensive Care. 2020 Sep 16; 10: 124.

Профилактика ТЭЛА у пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19

- ▶ Пациентам с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, особенно с лихорадкой и/или желудочно-кишечными симптомами (диарея и анорексия), должна быть немедленно проведена адекватная регидратация.
- ▶ Пациентам с легкой или средней степенью тяжести COVID-19, имеющим высокий или умеренный риск развития ТЭЛА показано назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний, в том числе тем, кому планируется проведение хирургического лечения.
- ▶ Пациентам с легким течением COVID-19 рекомендуется избегать сидячего образа жизни, обезвоживания.
- ▶ Продолжительность профилактики должна составлять не менее 7-10 дней или до устранения факторов риска ВТЭ.
- ▶ Если беременные женщины с COVID-19 с повышенным риском ТЭЛА имеют противопоказания к фармакологической тромбопрофилактике, рекомендуется механическая профилактика ВТЭ.

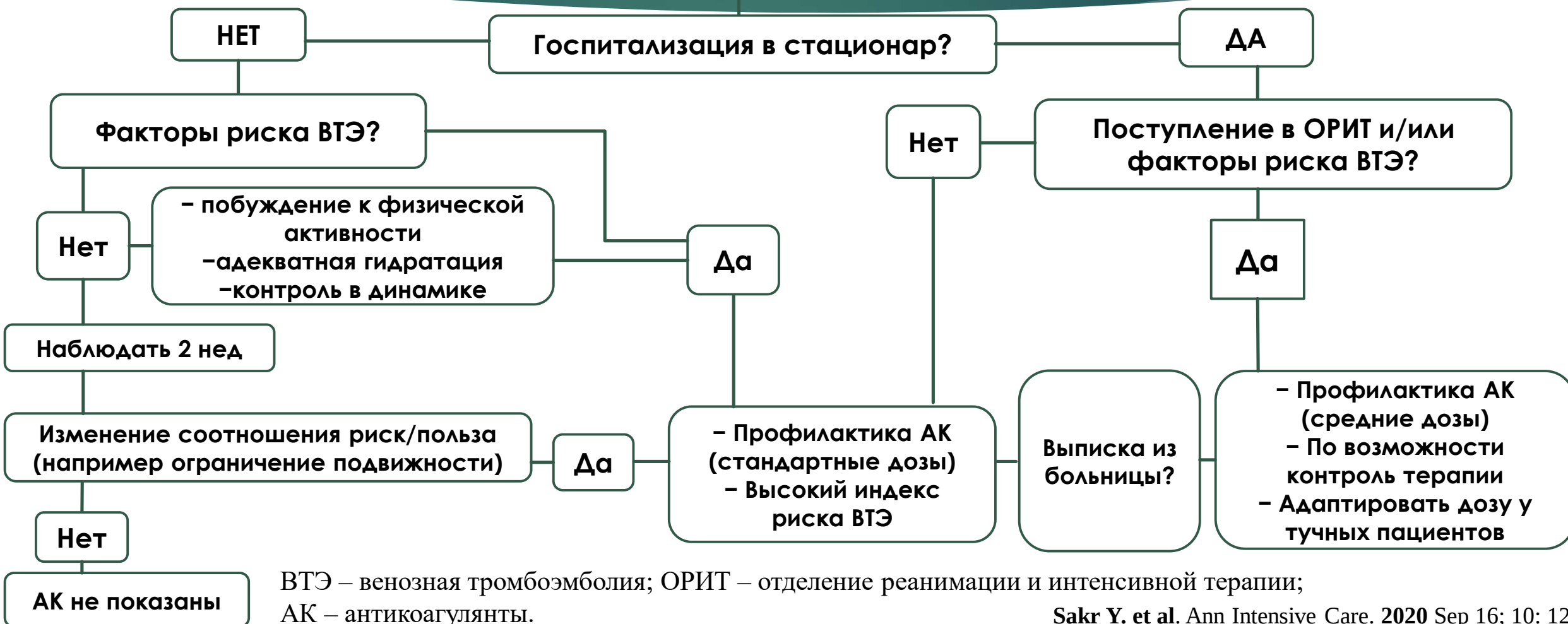
Профилактика ТЭЛА у **тяжелых больных** COVID-19

- ▶ Американское общество гематологов (ASH) и Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) рекомендуют назначать профилактическую дозу НМГ (4000 ЕД 2 р/сут) всем пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 при госпитализации в стационар.
- ▶ У пациентов с тяжелым течением COVID-19 и высоким риском кровотечения или с активным кровотечением, которым противопоказана временная фармакологическая тромбопрофилактика, рекомендуется использовать прерывистую пневматическую компрессию (ППК).
- ▶ Фармакологическая профилактика НМГ рекомендуется в качестве первой линии у пациентов с низким или умеренным риском кровотечений и без противопоказаний к антитромботическим препаратам. **У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуется применять нефракционированный гепарин (НФГ).**

Sakr Y. et al. Ann Intensive Care. 2020 Sep 16; 10: 124.
Spyropoulos AC. et. al. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859–65.
Bikdeli B. et. al. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16; 75(23): 2950-2973.

Рекомендованная схема для начала тромбопрофилактики у больных COVID-19

Больные с подтвержденным COVID-19



ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

АК – антикоагулянты.

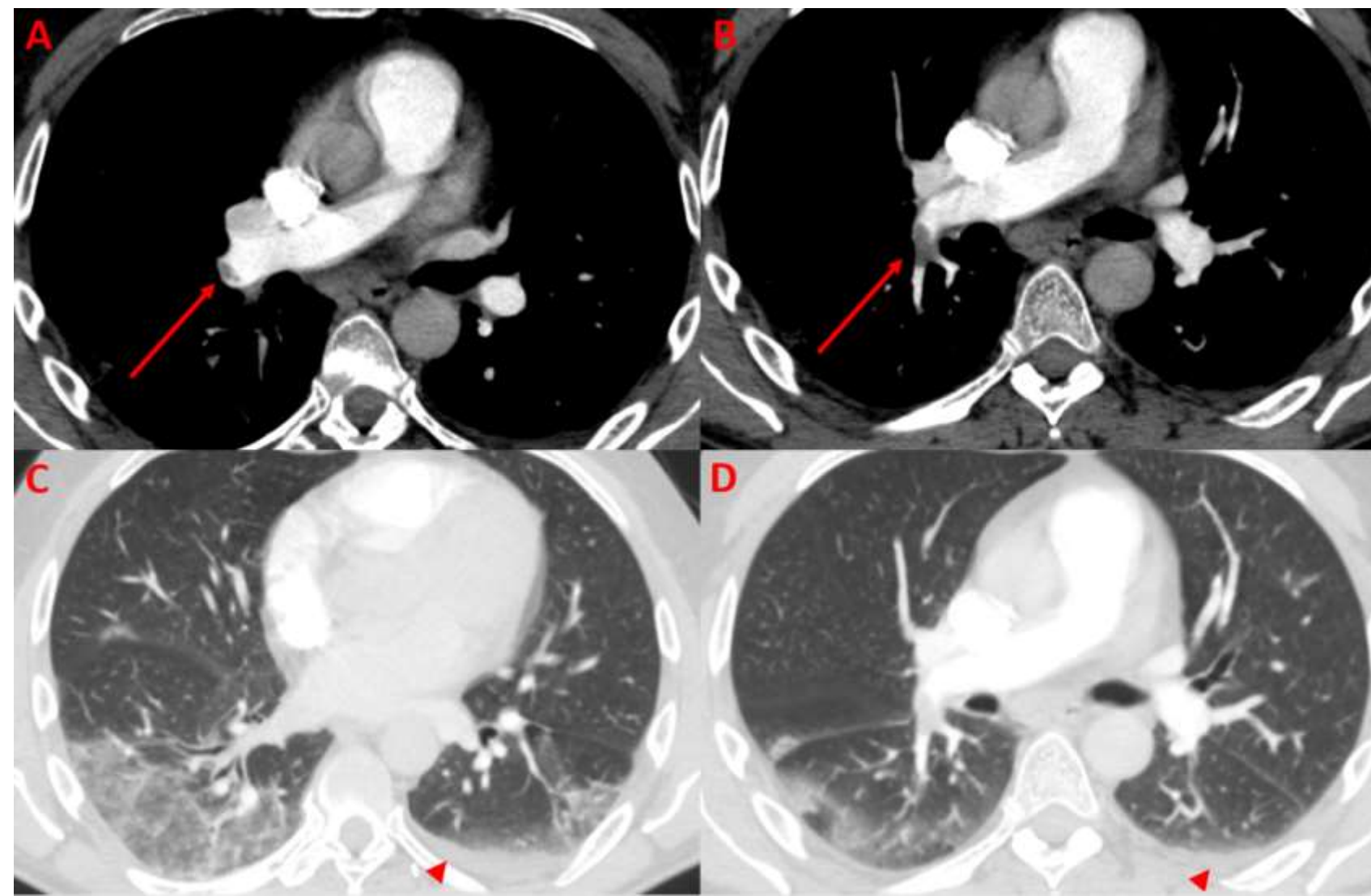
Диагностика ТЭЛА у больных COVID-19

- ▶ При ведении больных с COVID-19 для своевременной постановки диагноза ВТЭ и, соответственно, ТЭЛА, требуется тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.
- ▶ Если сообщается о каком-либо соответствующем симптоме ВТЭ, следует быть бдительным в отношении возникновения ТГВ или ТЭЛА.
- ▶ В случае подозрения на ТЭЛА, диагноз должен быть в первую очередь основан на тщательном клиническом осмотре у постели больного, а затем объективно подтвержден визуализирующими методиками (доплер-ЭхоКГ, многодетекторная спиральная КТ-пульмонангиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия,) с обязательными соблюдением противоэпидемических мероприятий.
- ▶ В рекомендациях ISTH 2020г. имеется показание проводить обязательный скрининг ТГВ всем больным COVID-19 с использованием ультразвуковых методов диагностики.

Bikdeli B. et. al. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16; 75(23): 2950-2973.

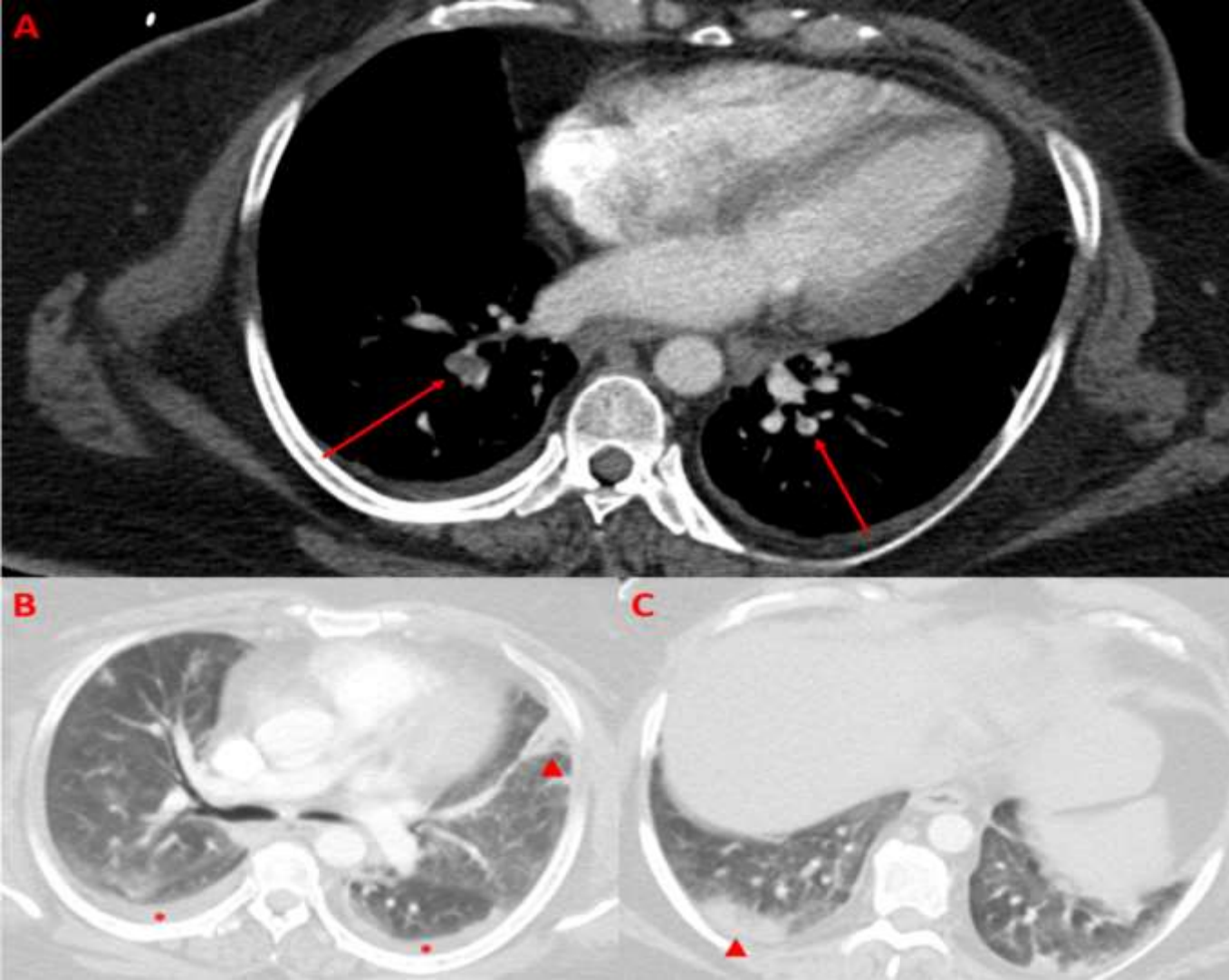
Zhai Z. et. al. Thromb Haemost. 2020 Jun;120(6):937-948.

Мужчина 59 лет, обратился с жалобами на повышение температуры тела в течении 10 дн, кашель, одышку и рвоту. Ранее контактировал с больными COVID-19. Пациент был госпитализирован, выполнено тестирование на COVID-19 с отрицательным результатом, на 5 день было повторно выполнено тестирование ввиду подозрения на COVID-19. Во время ожидания результатов повторного теста у пациента появилось чувство сдавления в груди, усилилась одышка, что побудило к проведению КТ-пульмонангиографии. Была выявлена правосторонняя сегментарная легочная эмболия с субплевральным затемнением по типу матового стекла.



- ▶ На рисунке А и В стрелкой указан тромб с окклюзией проксимальной правой нижнедолевой артерии.
- ▶ Рисунки С и D демонстрируют участок затемнения легочного рисунка по типу «матового стекла» в нижних отделах правого легкого и наличие левостороннего плеврального выпота (малыми стрелками▲).

42-х летняя женщина с ожирением, синдромом обструктивного апноэ сна, СД и талассемией была госпитализирована после положительного результата тестирования на COVID-19 на фоне прогрессирующей одышки. На 2-ой день состояние резко ухудшилось, в связи с нарастающими явлениями дыхательной недостаточности пациентку перевели на искусственную вентиляцию легких. К лечению добавили тоцилизумаб. При поступлении уровень D-димера был незначительно повышен до 1,56 мг/мл и в течение недели повысился до 8,8 мг/мл, что побудило назначить НФГ по поводу возможной ТЭЛА. После экстубации была выполнена КТ-пульмонангиография. Обнаружена двухсторонняя нижнедолевая сегментарная эмболия легочной артерии с периферическим затемнением легочного рисунка по типу «матового стекла».



► На рисунке А стрелкой указаны дефекты наполнения легочной артерии, свидетельствующие о эмболии.

► Рисунки В и С демонстрируют консолидацию легочной ткани и периферическое затемнение легочного рисунка по типу «матового стекла» (стрелки). Звездочкой указан двухсторонний плевральный выпот.

Лечение ТЭЛА у пациентов с COVID-19 (1)

- ▶ Пациентам с подозрением на ТЭЛА или невозможностью проведения соответствующих обследований рекомендуется назначать парентеральное лечение НМГ в качестве первой линии при отсутствии противопоказаний.
- ▶ Выбор подходящего средства и правильная дозировка требуют учета сопутствующих заболеваний, таких как почечная или печеночная дисфункция, тромбоцитопения и состояние желудочно-кишечного тракта. Z. Zhai et al. рекомендуют парентеральные НМГ (например, эноксапарин 100 МЕ/кг, два раза в день, или эноксапарин 150 МЕ/кг, один раз в день, или надропарин, 86 МЕ/кг, два раза в день,) в качестве терапии первой линии.

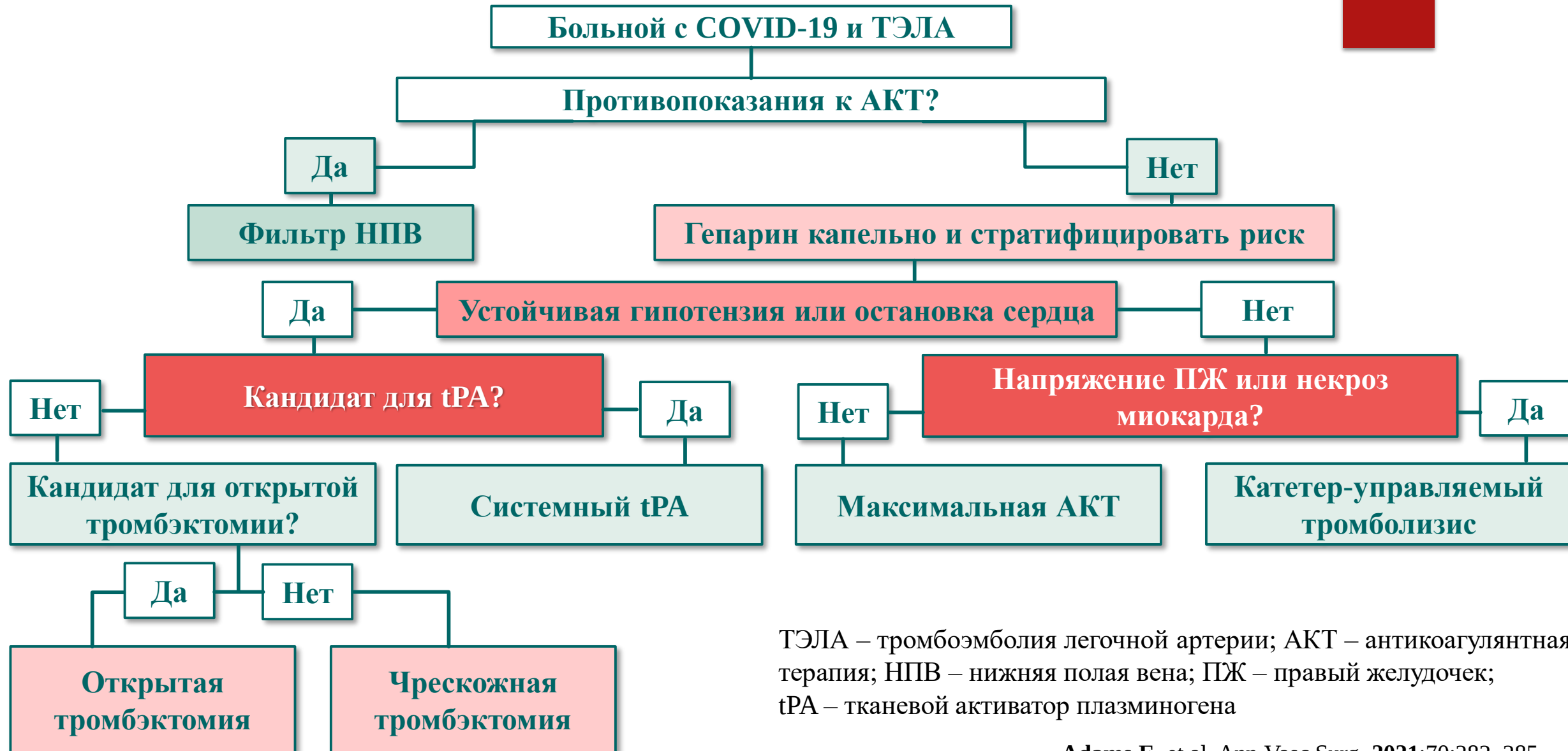
Лечение ТЭЛА у пациентов с COVID-19 (2)

- ▶ У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуется применять НФГ в дозе 5000 ЕД 2 р/сут.
- ▶ У пациентов, нуждающихся в терапевтических дозах НМГ или получающих непрямые оральные антикоагулянты (НОАК), следует контролировать функцию почек и уровень анти-фактора Ха или НОАК в плазме крови.
- ▶ У пациентов с известной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией следует применять фондапаринукс, который оказался эффективным в снижении коагулопатии на модели у животных.
- ▶ Возможность назначения НОАК следует рассматривать после острой фазы у стабильных больных.
- ▶ При резком ухудшении состояния и появлении признаков гемодинамической нестабильности следует провести системный тромболизис.
- ▶ Экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с хирургической эмболэктомией или катетерным лечением может быть рекомендована пациентам с рефрактерным шоком или остановкой сердца.

Лечение ТЭЛА у пациентов с COVID-19 (3)

- ▶ Имеются данные о 3 успешных случаях системного тромболизиса с помощью альтеплазы полной дозой (100 мг в течение 2 часов) у пациентов с COVID-19.
- ▶ Перед этим, у всех пациентов внезапно развилась гемодинамическая нестабильность и при выполнении прикроватной ЭхоКГ были обнаружены прямые (мигрирующий тромб) или косвенные (перегрузка правого предсердия) признаки ТЭЛА.
- ▶ Примечательно, что у всех пациентов ТЭЛА развилась на фоне лечения антикоагулянтами (гепарин, эноксапарин).
- ▶ В дальнейшем диагноз подтвердился после выполнения КТ-пульмонангиографии, показавшая сегментарную и субсегментарную эмболизацию в двух случаях и в одном случае – седловидный тромб.
- ▶ Авторы исследования считают, что острый респираторный дистресс синдром и ВТЭ/ТЭЛА у пациентов с COVID-19 тесно взаимосвязаны. Легочный микро- и макроциркуляторный тромбоз играют ведущую патогенетическую роль в развитии ВТЭ.

Алгоритм ведения больных COVID-19 с ТЭЛА



ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АКТ – антикоагулянтная терапия; НПВ – нижняя полая вена; ПЖ – правый желудочек; tPA – тканевой активатор плазминогена

Adams E. et al. Ann Vasc Surg. 2021;70:282–285.

Ведение пациентов после выписки из стационара

- ▶ Риск развития ТЭЛА сохраняется после выписки из стационара и ассоциируется с низкой физической активностью во время госпитализации.
- ▶ У таких больных необходимо оценить риск развития ТЭЛА на основании имеющихся факторов риска.
- ▶ Если пациент все еще находится в группе высокого риска при выписке, продолжение применения профилактических мер, таких как подкожное введение НМГ вне стационара с длительной тромбопрофилактикой эффективнее, чем использование НОАК.
- ▶ Согласно рекомендациям Italian Society on Thrombosis and Haemostasis антикоагулянтную терапию НМГ в профилактической дозе следует продолжать 7-14 дней после выписки из стационара.

Sakr Y. et al. Ann Intensive Care. 2020 Sep 16; 10: 124.
M. Marietta. Blood Transfus. 2020 May;18(3):167-169.

Выводы

- ▶ ТЭЛА является грозным осложнением у больных с COVID-19, частота которой составляет в общих палатах 2,8-14,7%, в ОРИТ – достигает 35%.
- ▶ В некоторых случаях, легочный тромбоз, а не венозная эмболия является ведущей патогенетической причиной ТЭЛА.
- ▶ Данные исследований подтверждают гипотезу о прямом воздействии вируса на сосудистую систему и систему гемостаза, которое приводит к протромботическому состоянию и высокому риску тромбоэмболических осложнений.
- ▶ ТЭЛА у больных COVID-19 может развиваться на фоне ранее неизвестных факторов риска.
- ▶ Образование тромбов в микроциркуляторном русле может быть частью физиологических усилий, направленных на ограничение вирусной нагрузки.
- ▶ Пациентам с COVID-19, имеющим высокий или умеренный риск развития ТЭЛА показано назначение НМГ в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний.
- ▶ При поражении почек (клиренса креатинина <30 мл/мин) – НФГ.
- ▶ При резком ухудшении состояния и появлении признаков гемодинамической нестабильности следует провести системный тромболизис.
- ▶ Экстракорпоральная мембранная оксигенация в сочетании с хирургической эмболэктомией или катетерным лечением может быть рекомендована пациентам с рефрактерным шоком или остановкой сердца.

A close-up photograph of a dandelion seed head. The seed head is white and fluffy, with a dark brown center. Several seeds are shown floating away from the head, each with a long, thin stem and a small, dark seed at the end. The background is a solid, vibrant green.

**Благодарим за
внимание!**