



Сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай)

Е. А. БАЙГОЗИНА

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано достаточно редкое сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 с летальным исходом. Клиническими проявлениями тромбозов стали острая необратимая ишемия нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения и венозный тромбоз левой нижней конечности. Причиной данных тромботических осложнений явилась вирус-индуцированная коагулопатия при наличии факторов риска: старческий возраст, сопутствующие заболевания и отсроченное назначение антикоагулянтов. Механизмы развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 достаточно сложны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: COVID-19, вирус-индуцированная коагулопатия, артериальный и венозный тромбоз

Для цитирования: Байгозина Е. А. Сочетание артериального и венозного тромбоза у пациента с новой коронавирусной инфекцией (клинический случай) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 22-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-22-25>

Combination of Arterial and Venous Thrombosis in a Patient with the Novel Coronavirus Infection (a Clinical Case)

Е. А. BAYGOZINA

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

The presented clinical case demonstrates a rare combination of arterial and venous thrombosis in a patient with severe COVID-19 coronavirus infection and a fatal outcome. The clinical manifestations of thrombosis were acute irreversible ischemia of the lower extremities, acute impairment of cerebral circulation, and venous thrombosis of the left lower extremity. These thrombotic complications were caused by virus-induced coagulopathy deteriorated by such risk factors as an old age, comorbidities and delayed prescription of anticoagulants. The mechanisms of thrombotic complications in patients with COVID-19 are complex and require further investigation.

Key words: COVID-19, virus-induced coagulopathy, arterial and venous thrombosis

For citations: Baygozina E. A. Combination of arterial and venous thrombosis in a patient with the novel coronavirus infection (a clinical case). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 22-25 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-22-25>

Для корреспонденции:

Байгозина Евгения Александровна
E-mail: pulmonology55@mail.ru

Correspondence:

Evgeniya A. Baygozina
Email: pulmonology55@mail.ru

В настоящее время (на 2 апреля 2022 г.) в мире выявлено более 488 млн случаев заражения коронавирусной инфекцией COVID-19, среди которых свыше 6 млн закончились летальным исходом [13].

Одной из причин летальности при тяжелом течении COVID-19 являются тромботические осложнения. Так, по данным [14], 50% летальных исходов при COVID-19 связаны с тромбозами различных локализаций вследствие коагулопатии.

SARS-CoV-2 имеет тропность к двум рецепторам клеток человека: ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) и трансмембранная протеаза серина-2 (TMPRSS2). АПФ-2 высоко экспрессируется не только в клетках альвеолярного эпителия типа I и типа II в легочной ткани человека, но и в эндотелиальных клетках артерий и вен, артериальных гладкомышечных клетках [7].

Понятие «вирусная коагулопатия» не является новым, учитывая аналогичные наблюдения при классической атипичной пневмонии, вызванной вирусом H1N1, включая потребление тромбоцитов, генерацию тромбина и повышенный продукт деградации фибрина, демонстрирующий диссеминированный внутрисосудистый коагуляционный синдром [7]. Известно, что развитие вирусной коагулопатии как одного из проявлений синдрома системной воспалительной реакции является общей чертой тяжелой формы COVID-19 – примерно у 20-50% госпитализированных пациентов наблюдаются изменения в тестах гемостаза – повышенный уровень D-димера, протромбина, тромбоцитопения и/или низкий уровень фибриногена [3, 4].

Механизмы тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 достаточно сложны. Так, известно, что репликация вируса SARS-CoV-2 вызывает

воспалительную инфильтрацию клеток, эндотелиальный апоптоз и микрососудистые протромботические события [4]. Одной из особенностей ковид-ассоциированной коагулопатии является активация фактора Виллебранда, VIII фактора свертывающей системы крови и ангиопоэтина-2 [9].

Важную роль в механизмах тромбоза при COVID-19 играет и чрезмерное высвобождение в организме пациента многих воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6 и интерлейкин-8 [6]. Интерлейкин-6 является ключевым цитокином, который достигает высокой концентрации при тяжелом COVID-19 и является основным активатором коагулопатии, индуцируя экспрессию тканевого фактора и увеличивая выработку фибриногена и тромбоцитов [1, 11]. У пациентов с COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, медиана интерлейкина-6 составляла 121-218 пг/мл [9]. Кроме того, есть доказательства причастности эндотелиита к патогенезу COVID-19. Серия патолого-анатомических исследований при COVID-19 представила доказательства прямой полиорганной инфекции вирусом эндотелиальных клеток с ассоциированным диффузным воспалением, при этом апоптоз и пироптоз были предложены в качестве возможных медиаторов повреждения эндотелия у пациентов [12]. Этот воспалительный эндотелиальный каскад может непосредственно привести к микрососудистой дисфункции и окклюзии сосудов, но также может вызвать гиперкоагуляционное состояние, что приводит к микрососудистому тромбозу. Кроме того, гипоксия как проявление тяжелой формы COVID-19 является одним из триггеров тромбоза через экспрессию гипоксией индуцируемых факторов транскрипции, которые нацелены на несколько генов, регулирующих тромбообразование [6]. Более того, доклиническая модель показала, что SARS-CoV-2 приводит к нарушению тонкого баланса между плазмином и урокиназа-зависимого пути, вызывая накопление фибрина [5].

Частота встречаемости сочетания артериальных и венозных тромбозов при COVID-19 нами в литературе не обнаружена. Имеются лишь единичные наблюдения. Например, в Индии описан случай тромбоза верхней брыжеечной артерии и вены у пациента 45 лет с нетяжелым течением COVID-19 и благоприятным исходом [2]. Имеются данные о случае со смертельным исходом COVID-19 при развитии флотирующего тромба аорты в сочетании с легочной эмболией на фоне тромбоза глубоких вен голени [8].

Мы представляем клинический случай сочетания множественных тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19, проявившихся артериальным тромбозом правой и левой нижних конечностей, головного мозга, а также венозным тромбозом левой нижней конечности.

Пациент Б. (81 год) с положительным экспресс-тестом на COVID-19 доставлен бригадой

скорой медицинской помощи в приемное отделение для взрослого населения с новой коронавирусной инфекцией на базе Омской областной клинической больницы. Пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии ввиду тяжести состояния, обусловленного дыхательной недостаточностью, патологией периферических сосудов и нарушением сознания.

Согласно данным анамнеза, общая продолжительность болезни составила на тот момент 10 дней. Первыми симптомами явились кашель и повышение температуры тела до субфебрильной. Обращения за профессиональной медицинской помощью не было. К врачам не обращался, дома принимал нестероидные противовоспалительные и противовирусные препараты. Спустя 5 дней от начала заболевания у пациента появились жалобы на одышку, а также боль, онемение и исчезновение подвижности правой ноги, отек и боль в левой ноге. Одновременно с указанными симптомами появились слабость в левых конечностях, нарушение речи и сознания. Среди сопутствующих заболеваний известны гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

При общем осмотре пациента установлено, что состояние тяжелое; уровень сознания – глубокое оглушение; команды выполнял с трудом, замедленно; кожный покров бледный, теплый; дыхание самостоятельное с инсuffляцией увлажненной кислородно-воздушной смеси с частотой дыхательных движений 24 в минуту; гемодинамика стабильная – артериальное давление 122/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 77 уд/мин; пульс на лучевых артериях ритмичный, удовлетворительных свойств; живот обычного размера, мягкий, при пальпации реакции не отмечалось. Особенности локального статуса нижних конечностей: правая нижняя конечность прохладная на ощупь, выражена мраморность кожи, пульс на стопе на ощупь ослаблен; пульс на магистральных артериях нижних конечностей справа и слева сохранен до подколенной артерии, на стопах четко не определялся; активных движений в правой и левой стопах нет; на левой стопе пассивные движения сохранены; на правой стопе пассивных движений нет; правая голень и стопа бледного цвета, с участками гиперемии; чувствительности на стопах не было.

Неврологический статус пациента: сглаженность носогубной складки слева, снижение тонуса мышц верхней и нижней конечностей слева, «+» симптом Боголепова слева, снижение сухожильных рефлексов слева, «+» симптом Бабинского слева.

В анализе крови: лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерных клеток – 12%; увеличение содержания глюкозы до 15 ммоль/л, АЛТ – до 220 Ед/л, АСТ – до 174 Ед/л, креатинин – до 122 мкмоль/л, С-реактивный белок – 42 мг/л, интерлейкин-6 – 60 пг/мл (N – 0-10 пг/мл); ферритин – 609 мг/л; D-димер – 3,5 мг/л (N – 0,55 мг/л); фибриноген – 4,8 г/л; прокальцитонин $\geq 0,5$ нг/мл.

Выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, визуализированы двусторонние интерстициально-инфильтративные изменения в легких, определен высокий риск вирусной пневмонии с площадью поражения легких 65% (КТ-3).

При дуплексном сканировании артерий нижних конечностей диагностировано: справа в просвете наружной подвздошной артерии, общей бедренной артерии, поверхностной бедренной артерии и подколенной артерии на всем протяжении имелись множественные локальные и пролонгированные атеросклеротические бляшки, существенно не стенозировавшие просвет сосудов; по задней и передней большеберцовым артериям при цветном доплеровском картировании и доплерографии четко кровотоков не получен. Слева наружная подвздошная и общая бедренные артерии проходимы; в поверхностной бедренной артерии от истока и на всем протяжении при цветном доплеровском картировании и доплерографии кровотоков не получен. Таким образом, при ультразвуковом исследовании артерии выявлены признаки атеросклеротического поражения магистральных артерий нижних конечностей и окклюзия задней и передней большеберцовых артерий правой нижней конечности, а также поверхностной бедренной артерии на всем протяжении левой нижней конечности. Патологические изменения при проведении цветного дуплексного сканирования вен нижних конечностей выглядели следующим образом: слева глубокие вены (наружная подвздошная, общая бедренная, глубокая бедренная, поверхностная бедренная, подколенная вена, межмышечные и берцовые вены) имели расширенный просвет, в котором лоцировались изо- и гипоэхогенные структуры; вены, не сжимаемые датчиком; кровотоков при цветном доплеровском картировании не получен; проксимальная граница тромбоза без признаков флотации, на уровне нижней полой вены. Заключение: ультразвуковые признаки тромбоза вен окклюзивного характера подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента слева.

Для уточнения характера неврологических нарушений пациенту проведена КТ головного мозга, которая выявила признаки острого инфаркта головного мозга по ишемическому типу в бассейне передней среднетемпальной артерии.

Пациент был консультирован сосудистым хирургом и неврологом. В отделении реанимации и интенсивной терапии была начата комплексная терапия – ремдесивир, цефоперазон/сульбактам, гепарин, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин, цитофлавин, омега-3; длительная оксигенотерапия. Иммуносупрессивная терапия была противопоказана ввиду показателя прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл и наличия палочкоядерного сдвига в периферической крови $> 10\%$.

С учетом диагноза тромбоза подвздошной и бедренной артерий справа пациенту выполнена непрямая тромбэктомия зондом Фогарти из под-

вздошной, поверхностной и глубокой бедренных артерий – получены серые, смешанные тромбы с признаками пристеночной организации.

Спустя 12 ч после операции у больного отмечена отрицательная динамика в локальном и клиническом статусах: правая голень и стопа приобрели цианотичный цвет с мраморным оттенком, чувствительность на стопах не определялась; усугубился неврологический дефицит; в анализах крови – явления нарастания синдрома полиорганной недостаточности. В связи с новыми событиями проведен консилиум, по результату которого у пациента выставлен диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 2. COVID-19-ассоциированный тромбоз подвздошной и бедренной артерий справа. Состояние после непрямого тромбэктомии из правой подвздошной и бедренных артерий справа. Окклюзия берцовых артерий слева, стадия острой ишемии III Б. Флеботромбоз подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента слева. Синдром полиорганной недостаточности. Ишемический инсульт в бассейне передней среднетемпальной артерии. ИБС. Стенокардия, ФК 2. Гипертоническая болезнь 2-й стадии, 3-й степени, риск 3. Сахарный диабет, впервые выявленный» и принято решение об ампутации правого бедра. Оперативное вмешательство проведено без технических сложностей, однако в послеоперационном периоде прогрессировали дыхательная и полиорганная недостаточность; пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Спустя 12 ч после повторного оперативного лечения констатирована биологическая смерть. Общая продолжительность пребывания пациента в стационаре – 2 сут.

Комментарий. У пациента старческого возраста с полиморбидной патологией (артериальная гипертензия, атеросклероз, гипертоническая болезнь, впервые выявленный сахарный диабет) на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 развились осложнения в виде сочетанного артериального и венозного тромбозов одновременно, приведшие к летальному исходу. Данный клинический случай наглядно демонстрирует весь каскад патологических реакций – от триггера (коронавирусная инфекция), с ростом концентрации провоспалительных цитокинов, до активации системы свертывания крови и развития сочетанных тромбозов. Возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания и позднее обращение за медицинской помощью были неблагоприятными факторами наступления летального исхода.

Сочетание тромбоза артерий разных локализаций и вен, диагностированного при жизни, является достаточно редким явлением. Так, по данным метаанализа [10], частота всех артериальных тромбозов составляет 2%; тромбоэмболических осложнений – выше 21%. В 42 исследованиях, отобранных для метаанализа, отдельно изучались группы пациентов

с COVID-19 либо с артериальным тромбозом (редко множественным), либо с венозным.

Приведенный нами клинический случай наглядно показал, что тромботические осложнения с вов-

лечением артерий и вен на фоне антикоагулянтной терапии осложнили тяжелое течение COVID-19 и самым неблагоприятным образом сказались на исходе заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сироткина О. В., Ермаков А. И., Гайкова Л. Б., Кудлай Д. А., Вавилова Т. В. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – Т. 82, № 4. – С. 35–40.
2. Amaravathi U., Balamurugan N., Pillai V. M. et al. Superior mesenteric arterial and venous thrombosis in COVID-19 // J. Emerg. Med. – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. e103-e107.
3. Connors J., Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // Blood. – 2020. – № 135. – P. 2033-2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
4. Gomez-Mesa J. E., Galindo-Coral S., Montes M. C. et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 // Curr. Probl. Cardiol. – 2021. – № 46. – P. 100742. <https://doi.org/10.1016/j.cardiol.2020.100742>.
5. Gralinski L. E., Bankhead A., Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury // mBio. – 2013. – № 4. – P. e00271-13.
6. Gupta N., Zhao Y. Y., Evans C. E. The stimulation of thrombosis by hypoxia // Thromb. Res. – 2019. – № 181. – P. 77-83.
7. Kipshidze N., Dangas G., White C. J. et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care clinical and applied thrombosis // Hemostasis. – 2020. – Vol. 26. – P. 1-7.
8. Le Berre A., Marteau V., Emmerich J. et al. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia // Diagn. Intervent. Imag. – 2020. – № 101. – P. 321-322.
9. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // Lancet Haematol. – 2020. – № 7. – P. e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
10. Malas M. B. et al. Tromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2020. – doi: 0.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020Nov20.
11. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // J. Thromb. Haemost. – 2020. – № 18. – P. 1747-1751.
12. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. – 2020. – № 395. – P. 1417-1418.
13. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Gegeva: World Health Organization, 2022 (<https://covid19.who.int>).
14. 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. – P. 1054-1062.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Байгозина Евгения Александровна

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
профессор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии.
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: 8 (3812) 35-93-68.
E-mail: intdis-1@rambler.ru

REFERENCES

1. Sirotkina O.V., Ermakov A.I., Gaykovaya L.B., Kudlay D.A., Vavilova T.V. Microparticles of blood cells in patients with COVID-19 as a marker of the hemostasis system activation. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*, 2020, vol. 82, no. 4, pp. 35-40. (In Russ.)
2. Amaravathi U., Balamurugan N., Pillai V.M. et al. Superior mesenteric arterial and venous thrombosis in COVID-19. *J. Emerg. Med.*, 2021, vol. 60, no. 5, pp. e103-e107.
3. Connors J., Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 2020, no. 135, pp. 2033-2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
4. Gomez-Mesa J.E., Galindo-Coral S., Montes M.C. et al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2021, no. 46, pp. 100742. <https://doi.org/10.1016/j.cardiol.2020.100742>.
5. Gralinski L.E., Bankhead A., Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio*, 2013, no. 4, pp. e00271-13.
6. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb. Res.*, 2019, no. 181, pp. 77-83.
7. Kipshidze N., Dangas G., White C.J. et al. Viral coagulopathy in patients with COVID-19: treatment and care clinical and applied thrombosis. *Hemostasis*, 2020, vol. 26, pp. 1-7.
8. Le Berre A., Marteau V., Emmerich J. et al. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia. *Diagn. Intervent. Imag.*, 2020, no. 101, pp. 321-322.
9. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.*, 2020, no. 7, pp. e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
10. Malas M.B. et al. Tromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, doi: 0.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020Nov20.
11. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, no. 18, pp. 1747-1751.
12. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, no. 395, pp. 1417-1418.
13. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Gegeva: World Health Organization, 2022 (<https://covid19.who.int>).
14. 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, no. 395, pp. 1054-1062.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniya A. Baygozina

Omsk State Medical University,
Head of Hospital Therapy
and Endocrinology Department.
12, Lenina St., Omsk, 644099.
Phone: +7 (3812) 35-93-68.
Email: intdis-1@rambler.ru

Поступила 2.02.2022

Submitted as of 2.02.2022