

## Применение Антитромбина-III при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение)

С.В. Журавель, В.В. Владимиров, П.В. Гаврилов, И.В. Иванов✉, С.С. Петриков, К.А. Попугаев, А.М. Талызин

Научное отделение анестезиологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Иванов Иван Валерьевич, научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: mb4sb@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

COVID-19 является заболеванием, приводящим помимо дыхательной недостаточности к тромбозам и кровотечениям вследствие нарушений в системе гемостаза. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), требующаяся при снижении газообменной функции легких, вносит свой вклад в изменения показателей свертывания крови, что ведет к увеличению риска осложнений геморрагического характера и тромбозов. В статье представлен клинический случай тяжелого течения COVID-19, потребовавший проведения ЭКМО. В ходе лечения был использован Антитромбин-III, что позволило избежать жизнеугрожающих осложнений и успешно завершить процедуру.

### Ключевые слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, ЭКМО, тромбоз, кровотечение, антитромбин, гепарин, антикоагулянтная терапия

### Ссылка для цитирования

Журавель С.В., Владимиров В.В., Гаврилов П.В., Иванов И.В., Петриков С.С., Попугаев К.А., Талызин А.М. Применение Антитромбина-III при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021;10(4):642–648. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-642-648>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ABC — активированное время свертывания  
 AT-III — Антитромбин-III  
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
 В-В ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 ЗПТ — заместительная почечная терапия  
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
 КТ — компьютерная томография  
 МНО — международное нормализованное отношение  
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром  
 ПВ — протромбиновое время  
 ПДКВ — положительное давление в конце выдоха

ПЦР — полимеразная цепная реакция  
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 ЭхоКГ — эхокардиография  
 ELWI — индекс внесосудистой воды легких  
 Ig — иммуноглобулины  
 GEF — глобальная фракция изгнания  
 PICCO — сердечный выброс, определяемый по форме пульсовой волны  
 PCCI — индекс непрерывного сердечного выброса  
 SVV — вариабельность ударного объема  
 SVRI — индекс системного сосудистого сопротивления

Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) заставила нас во многом пересмотреть взгляды на лечение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Одной из характерных особенностей течения SARS-CoV-2 является высокий риск тромбообразования, что в значительной мере усложнило использование методов экстракорпоральной поддержки, в частности — экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [1] — методики, которая у критических пациентов не имеет альтернативы [2]. К сожалению, при использовании ЭКМО у данных пациентов летальность превысила 50% [3, 4], и в том числе причинами, способствующими неблагоприятному исходу, явля-

лись тромбозы и кровотечения [5, 6]. Этиологически тромбозы в данных условиях могут быть тесно связаны с развитием мультисистемного воспалительного синдрома у пациентов с COVID-19 [7].

Пациентам, находящимся в реанимационных отделениях с тяжелыми случаями COVID-19, достаточно часто требуются экстракорпоральные методы лечения, такие как ЭКМО и заместительная почечная терапия (ЗПТ) для возмещения частичной или полностью утраченных органовых функций [8–10]. Применение ЭКМО и ЗПТ, однако, приводит к избыточной стимуляции систем коагуляции из-за контакта крови с разнообразными нефизиологичными поверхностями и, как

следствие, тромбозом участков сосудистого русла или компонентов экстракорпоральных контуров [11], что может привести к прекращению работы данных вспомогательных систем. В связи с этим требуется адекватная антикоагулянтная терапия во время таких процедур, как правило, нефракционированным гепарином [12, 13]. Более того, повышенная склонность к тромбообразованию в сочетании с избыточным системным воспалительным ответом, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, с учетом вышеизложенного, приводит к выводу о необходимости более интенсивной антикоагулянтной терапии [14, 15].

Мониторинг адекватности гепаринизации является ключевым элементом для сохранения шаткого баланса между кровотоком и тромбозом. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) отражает состояние внутреннего пути свертывания и берется в расчет чаще всего [16, 17]. Также подлежат измерению такие параметры, как активированное время свертывания и активность Антитромбина-III (АТ-III) [17].

В случае необходимости использования более 35 000 МЕ нефракционированного гепарина в течение 24 часов для достижения целевого уровня АЧТВ можно предположить развитие гепарин-резистентности, обусловленной дефицитом АТ-III [18]. АТ-III-независимые формы гепарин-резистентности (так называемые «очевидные» или «псевдо»-формы) могут быть вызваны также высокими концентрациями VIII фактора свертывания, фибриногена или тромбоцитов [19–21].

Контроль активности АТ-III во время продолжающейся инфузии гепарина при ЭКМО до сих пор остается предметом дебатов. Оптимальная концентрация циркулирующего АТ-III остается неизвестной. Несмотря на это, использование рекомбинатного антитромбина или антитромбинового концентрата во время ЭКМО становится все более частым явлением [22, 23].

**Целью** клинического наблюдения является описание опыта использования АТ-III при длительной процедуре ЭКМО у пациента с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и сопутствующей бактериальной инфекцией.

Больной 46 лет был переведен в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского из другого стационара 16.01.2021 на 25-е сутки от начала заболевания с диагнозом направления: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, внебольничная полисегментарная пневмония, острая дыхательная недостаточность гипоксического типа». В анамнезе резекция верхней доли левого легкого.

При поступлении в стационар состояние пациента расценено как крайне тяжелое, обусловленное тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне прогрессирующей пневмонии, не поддающейся компенсации проводимой искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) в режиме А/С (IPPV) с управляемым объемом, фракцией кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO<sub>2</sub>), равной 100%, положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 10 см вод.ст., низким насыщением крови кислородом – SpO<sub>2</sub> составляло 88%, интоксикацией и развивающейся полиорганной недостаточностью.

В день поступления выполнена компьютерная томография (КТ), по заключению которой выявлены КТ-признаки инфильтративно-воспалительных изменений обоих легких тяжелой степени тяжести (КТ-3, правое легкое – 50–75%, левое легкое – 25–50%), двустороннего гидроторакса и невыраженной внутригрудной лимфаденопатии.

Проведена санационная трахеобронхоскопия, выявлен эрозивный слизисто-гнойный трахеобронхит с геморрагическим компонентом.

Одновременно выполнено исследование на антитела к SARS-CoV-2: содержание IgM было 0,178, а IgG – 387,91 и исследование полимеразной цепной реакции (ПЦР): обнаружена рибонуклеиновая кислота (РНК) SARS-CoV-2.

По результатам ультразвукового исследования: эхокардиографических (ЭхоКГ) признаков тромбоза на визуализируемых венах нижних конечностей не выявлено, обнаружены эхо-признаки окклюзионного тромбоза подкожных вен обеих верхних конечностей.

В период с 17.01.2021 по 23.01.2021 состояние больного характеризовалось как крайне тяжелое, без существенной динамики. В соответствии с результатами лабораторных исследований проводилась коррекция антибактериальной терапии. Медикаментозная седация была прекращена, больной находился в ясном сознании.

24.01.2021 отмечена отрицательная динамика, заключающаяся в нарастании дыхательного ацидоза и значительном снижении SpO<sub>2</sub>. Уровень сознания – поверхностное оглушение. Декомпенсация дыхательной недостаточности явилась показанием для осуществления вено-венозной (В-В) периферической ЭКМО (в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2020: снижение индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ниже 80 мм рт.ст. и (или) гиперкапния с pH менее 7,2, несмотря на протективную ИВЛ в прон-позиции в течение 10–12 часов, при показателях PaO<sub>2</sub> 45 мм рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 115 мм рт.ст., FiO<sub>2</sub> 100%, pH 7,15 ПДКВ 10 мм рт.ст., дыхательного объема (ДО) 300 мл и SpO<sub>2</sub> 75%).

Выполнена канюляция через бедренную вену справа и яремную вену справа канюлями 24 Fr и 18 Fr соответственно. На момент начала процедуры ЭКМО установлены следующие параметры поддержки – 4 л/мин объемной скорости потока крови и 7 л/мин потока 100% кислорода на оксигенатор. Лабораторные показатели газового состава артериальной крови определили на уровне: pO<sub>2</sub> 64 мм рт.ст., PaCO<sub>2</sub> 37 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub> – 95% при фракции рециркуляции ЭКМО менее 15%.

Установлен PICCO-мониторинг – PCCI 4,5, SVV 8%, ELWI 14, SVRI 1500, GEF 28%. Гемодинамика стабильна, без вазотропной поддержки. Сознание ясное. Проводилась ЗПТ, респираторная поддержка, В-В ЭКМО, динамический мониторинг с симптоматической терапией, процедуры профилактики тромбоэмболических и инфекционных осложнений, а также антибактериальная терапия.

В период с 26.01.2021 по 30.01.2021 состояние пациента сохранялось стабильным.

31.01.2021 наблюдалась потребность в прогрессивном увеличении FiO<sub>2</sub> на аппарате ИВЛ, при этом в ходе планового профилактического осмотра контура ЭКМО зарегистрировали нарушение функции мембраны оксигенатора в связи с его тромбозом, после чего произведена замена сета.

С 01.02.2021 состояние больного оценивалось как крайне тяжелое, стабильное. Степень респираторной поддержки прогрессивно снижалась в соответствии с возможностями пациента, проводилась антикоагулянтная терапия гепарином натрия, антибактериальная и симптоматическая терапия, постепенная активизация пациента.

08.02.2021 отмечалась необходимость в увеличении гепаринизации, сопровождающаяся повышением объема геморрагического компонента в отделяемом из дыхатель-

ных путей при санации. По результатам лабораторных данных уровень активности АТ-III составил 67%. При проведении расчета по формуле: Необходимая доза (МЕ) АТ-III = масса тела (кг) × (целевой уровень – исходный уровень активности [%]) × 0,5. АТ-III был назначен в объеме 1000 МЕ.

В период с 09.02.2021. по 13.02.2021 сохранялась тенденция к увеличению объема самостоятельного дыхания при снижении параметров респираторной поддержки как на ИВЛ, так и на ЭКМО. 14.02.2021 были начаты тренировки с кратковременным отключением подачи газа в оксигенатор, которые пациент переносил преимущественно без клинически выраженных изменений, до 22.02.2021, наблюдался рост PaCO<sub>2</sub> вплоть до 85 мм рт.ст., не сказывающийся на клинической картине. Активно проводилась активизация в пределах кровати, сеансы лечебной физкультуры.

22.02.2021 после успешного предварительного отключения подачи газа в оксигенатор более чем на 24 часа было принято решение о прекращении ЭКМО (таблица).

Пациент был успешно отлучен от ЭКМО-поддержки на 30-е сутки процедуры. За время наблюдения была отмечена взаимосвязь эпизодов коагуляционных нарушений и снижения в крови уровня АТ-III, осложнений которых удалось избежать своевременным восполнением его недостатка (рисунок).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В данном случае следует отметить, что выраженность клинических проявлений коагулопатических нарушений сохранялась явной на протяжении всего периода применения ЭКМО, в частности, хорошо визуализируемые у постели больного эпизоды кровотечения из дыхательных путей при имевшем место эрозивном гнойно-геморрагическом трахеобронхите, а также хорошо прослеживаемая динамика тромбоза

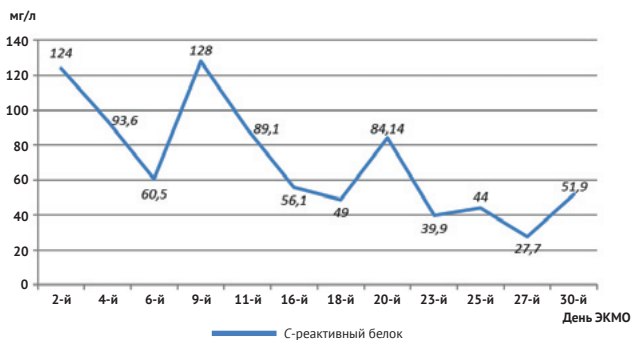


Рисунок. Динамика маркера воспалительного ответа во время экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)

Figure. Dynamics of an inflammatory response marker during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

*Таблица*

**Динамика показателей коагулограммы и дозировок гепарина натрия**

Table

**Dynamics of coagulation indices and dosages of sodium heparin**

Показатель	Референсные значения	Дата/день ЭКМО														
		24.01/1	25.01/2	26.01/3	27.01/4	28.01/5	29.01/6	30.01/7	31.01/8	01.02/9	02.02/10	03.02/11	04.02/12	05.02/13	06.02/14	07.02/15
День болезни																
АЧТВ, сек	25,4–38,4	60,6	159,9	53,4	38	29,6	44,6	29,3	44	50	37,1	42,6	33,3	39,9	34,9	35,0
Протромбин, %	70–130	62,5	53	77	87	57,6	100	97	68,7	100	83	73	61	91		
МНО	0,80–1,20	1,32	1,62	1,20	1,11	1,60	1,00	1,02	1,23	1,00	1,14	1,25	1,44	1,07		
ПВ, сек	9–13		19	14	13		12	12		12	13	15	17	13		
Фибриноген, г/л	2,0–3,93	2,75	2,83	3,10	2,67	2,15	3,01	2,52	1,82	3,68	4,42	3,77	4,36	4,08		
АТ-III, %	75–125															
Гепарин, МЕ/час	–	1200	1100	600	750	1000	2500	700	800	800	1000	1500	1500	1000	750	750

Показатель	Референсные значения	Дата/день ЭКМО														
		08.02/16	09.02/17	10.02/18	11.02/19	12.02/20	13.02/21	14.02/22	15.02/23	16.02/24	17.02/25	18.02/26	19.02/27	20.02/28	21.02/29	22.02/30
День болезни																
АЧТВ, сек	25,4–38,4	41,6	29,9	30,3	30,0	40,0	47,7	39,9	35,3	36,6	31,0	113	33,3	34,4	44,5	56,5
Протромбин, %	70–130	101	72,9	88	95	93	79	68,1	89	72,3	66,4	44	65,0	77	70,4	44
МНО	0,80–1,20	0,99	1,31	1,10	1,04	1,05	1,19	1,38	1,09	1,32	1,42	1,55	1,23	1,13	1,34	1,55
ПВ, сек	9–13	12		13	12	12	14		13			18	14	13		18
Фибриноген, г/л	2,0–3,93	3,21	1,98	1,88	2,44	2,16	2,65	1,23	1,45	1,89	1,50	1,45	1,49	1,42	1,99	1,55
АТ-III, %	75–125	67		74					68			65				82
Гепарин, МЕ/час	–	1600	900	1500	1500	1500	1050	900	1400	1750	1000	1500	900	1000	900	900

Примечания: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время; АТ-III – Антитромбин-III

Notes: АЧТВ – activated partial thromboplastin time; МНО – international normalized ratio; ПВ – prothrombin time; АТ-III – antithrombin-III

экстракорпорального контура, выражавшаяся в снижении функции оксигенатора. Предшествующий использованию АТ-III тромбоз экстракорпорального контура при отсутствии явных предикторов, поддержание достаточно высокой объемной скорости кровотока по контуру, имеющееся гепариновое покрытие при сравнительно недавней постановке ЭКМО и сложности в нахождении сбалансированной дозировки гепарина натрия в связи с активными коагуляционными нарушениями, связанными с выраженным системным воспалительным ответом при SARS-COV-2, послужили поводом для поиска дополнительного метода контроля за свертывающей системой крови с целью предупреждения критических нарушений. Обращает на себя внимание тот факт, что уже на 8-е сутки произошёл тромбоз контура, предполагавший его немедленную замену, тогда как предыдущая рутинная практика применения В-В ЭКМО позволяла использовать оксигенатор в течение значительно большего срока [24]. Установка высоких значений параметров вспомогательной перфузии на момент начала ЭКМО была обусловлена необходимостью коррекции клинически значимого дыхательного ацидоза [25], так как использование контуров экстракорпорального кровообращения, как правило, ведет к снижению уровня белков плазмы крови, отвечающих за коагуляцию, таких как АТ-III, фибриноген и фактор Виллебранда [26]. С учетом того, что новая коронавирусная болезнь ассоциирована с повышенным риском тромбообразования [27] и требует антикоагулянтной терапии даже

без использования вышеупомянутых контуров, вопрос поддержания коагуляционного баланса стоит особенно остро. Эффективность гепарина натрия напрямую зависит от уровня антитромбина, а гипервоспалительный системный ответ ведет к его снижению, в силу чего антикоагулянтная терапия может утратить свойства при развитии гепарин-резистентности [28]. Согласно механизму действия АТ-III, его применение приводит к снижению потребности в избыточной гепаринизации, что в нашем случае соответствовало ожидаемому эффекту и позволило избежать значимых геморрагических осложнений при безопасном, с точки зрения риска тромбообразования, объеме антикоагулянтной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Успешное отлучение от экстракорпоральной мембранной оксигенации пациента с критическим течением COVID-19 является крайне сложной задачей и требует использования всех современных технологий современной реаниматологии.

2. Контроль и коррекция состояния гемостаза являются одной из важных задач при продолжительном проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

3. Применение Антитромбина-III (как результат снижения его уровня в крови) позволяет обеспечить оптимальные условия для длительной работы системы экстракорпоральной мембранной оксигенации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Журавель С.В., Евсеев А.К., Колокольцев А.Д., Кузнецова Н.К., Уткина И.И., Петриков С.С. Историческое развитие и перспективы экстракорпоральной мембранной оксигенации в клинической практике. *Высокотехнологичная медицина*. 2020;7(1):51–58.
2. Брыгин П.А., Журавель С.В., Троицкий Д.А., Уткина И.И. Предикторы эффективности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при острой дыхательной недостаточности. *Трансплантология*. 2020;12(3):220–230. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-220-230>
3. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J*. 2020;66(5):472–474. PMID: 32243267 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001173>
4. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, ECMO for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021 Feb 26. PMID: 33657573 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422>. Online ahead of print.
5. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. PMID: 32291094 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
6. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500. PMID: 32492712 <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
7. Chang JC. Thrombocytopenia in critically ill patients due to vascular microthrombotic disease: Pathogenesis based on “two activation theory of the endothelium”. *Vascul Dis Ther*. 2017;2(5):1–7. <https://doi.org/10.15761/VDT.1000152>
8. Pravda NS, Pravda MS, Kornowski R, Orvin K. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in the COVID-19 pandemic. *Future Cardiol*. 2020;16(6):543–546. PMID: 32301347 <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0040>
9. Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, Filipiak KJ, Jaguszewski M, Ladny JR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Cardiol J*. 2020;27(2):216–217. PMID: 32285929 <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0055>
10. Jacobs JP, Stammers AH, St Louis J, Hayanga JWA, Firstenberg MS, Mongero LB, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in Coronavirus Disease 2019: Experience with 32 Patients. *ASAIO J*. 2020;66(7):722–730. PMID: 32317557 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001185>
11. Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, Ratnoff OD, Anderson JM. Adsorption of Hageman factor (factor XII) and other human plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med*. 1990;116(5):687–696. PMID: 2146350
12. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(5):S1821–1831. PMID: 11722116 [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03211-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03211-8)
13. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, Fujii T, Takahashi S, Akazawa M, et al. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3(3):CD012467. PMID: 32164041 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012467.pub2>
14. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559–1561. PMID: 32302453 <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
15. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–1751. PMID: 32302448 <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
16. Mulder M, Fawzy I, Lance M. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care*. 2018;26(1):6–13.
17. Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, Panigada M, Gattinoni L. Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Worldwide Survey. *Anesthesiology*. 2020;132(3):562–570. PMID: 31764152 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003044>
18. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*. 1994;154(1):49–56. PMID: 8267489
19. Thota R, Ganti AK, Subbiah S. Apparent heparin resistance in a patient with infective endocarditis secondary to elevated factor VIII levels. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(1):132–134. PMID: 22302637 <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0692-z>
20. Downie I, Liederman Z, Thyagarajah K, Selby R, Lin Y. Pseudo heparin resistance caused by elevated factor VIII in a critically ill patient. *Can J Anaesth*. 2019;66(8):995–996. PMID: 31076959 <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01391-y>
21. Durrani J, Malik F, Ali N, Jafri SIM. To be or not to be a case of heparin resistance. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):145–148. PMID: 29915655 <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1466599>



22. Iapichino GE, Protti A, Andreis DT, Panigada M, Artoni A, Novembrino C, et al. Antithrombin during extracorporeal membrane oxygenation in adults: National survey and retrospective analysis. *ASAIO J*. 2019;65(3):257–263. PMID: 29746315 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000806>
23. Wong TE, Nguyen T, Shah SS, Brogan TV, Witmer CM. Antithrombin concentrate use in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: A multicenter cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(12):1170–1178. PMID: 27662567 <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000955>
24. Makdasi G, Wang I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis*. 2015;7(7):E166–E176. PMID: 26380745 <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17>
25. Morales-Quinteros L, Del Sorbo L, Artigas A. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):79. PMID: 31267300 <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0551-6>
26. Bilen O, Loftis L, Teruya J. Severe thrombotic and bleeding complications in a baby with heterozygous factor V Leiden and acquired von Willebrand disease on ECMO. *J Extra Corpor Technol*. 2011;43(2):64–69. PMID: 21848174
27. Bikkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. PMID: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
28. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemostasis*. 2016;115(4):712–728. PMID: 26676884 <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0687>
15. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–1751. PMID: 32302448 <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
16. Mulder M, Fawzy I, Lance M. ECMO and anticoagulation: a comprehensive review. *Neth J Crit Care*. 2018;26(1):6–13.
17. Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, Panigada M, Gattinoni L. Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Worldwide Survey. *Anesthesiology*. 2020;132(3):562–570. PMID: 31764152 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003044>
18. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*. 1994;154(1):49–56. PMID: 8267489
19. Thota R, Ganti AK, Subbiah S. Apparent heparin resistance in a patient with infective endocarditis secondary to elevated factor VIII levels. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(1):132–134. PMID: 22302637 <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0692-z>
20. Downie I, Liederman Z, Thyagarajah K, Selby R, Lin Y. Pseudo heparin resistance caused by elevated factor VIII in a critically ill patient. *Can J Anaesth*. 2019;66(8):995–996. PMID: 31076959 <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01391-y>
21. Durrani I, Malik F, Ali N, Jafri SIM. To be or not to be a case of heparin resistance. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(3):145–148. PMID: 29915655 <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1466599>
22. Iapichino GE, Protti A, Andreis DT, Panigada M, Artoni A, Novembrino C, et al. Antithrombin during extracorporeal membrane oxygenation in adults: National survey and retrospective analysis. *ASAIO J*. 2019;65(3):257–263. PMID: 29746315 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000806>
23. Wong TE, Nguyen T, Shah SS, Brogan TV, Witmer CM. Antithrombin concentrate use in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: A multicenter cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(12):1170–1178. PMID: 27662567 <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000955>
24. Makdasi G, Wang I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis*. 2015;7(7):E166–E176. PMID: 26380745 <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17>
25. Morales-Quinteros L, Del Sorbo L, Artigas A. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):79. PMID: 31267300 <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0551-6>
26. Bilen O, Loftis L, Teruya J. Severe thrombotic and bleeding complications in a baby with heterozygous factor V Leiden and acquired von Willebrand disease on ECMO. *J Extra Corpor Technol*. 2011;43(2):64–69. PMID: 21848174
27. Bikkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. PMID: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
28. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemostasis*. 2016;115(4):712–728. PMID: 26676884 <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0687>
1. Zhuravel SV, Evseev AK, Kolokoltsev AD, Kuznetsova NK, Utkina II, Petrikov SS. Historical Development and Prospects of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Clinical Practice. *Vysokotekhnologichnaya meditsina*. 2020;7(1):51–58. (in Russ.)
2. Brygin PA, Zhuravel SV, Troitskiy DA, Utkina II. Predictors of extracorporeal membrane oxygenation efficacy in patients with acute respiratory failure. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(3):220–230. (in Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-220-230>
3. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J*. 2020;66(5):472–474. PMID: 32243267 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001173>
4. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, ECMO for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021 Feb 26. PMID: 33657573 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001422>. Online ahead of print.
5. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. PMID: 32291094 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
6. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500. PMID: 32492712 <https://doi.org/10.1182/blood.2020066520>
7. Chang JC. Thrombocytopenia in critically ill patients due to vascular microthrombotic disease: Pathogenesis based on “two activation theory of the endothelium”. *Vascul Dis Ther*. 2017;2(5):1–7. <https://doi.org/10.15761/VDT.1000132>
8. Pravda NS, Pravda MS, Kornowski R, Orvin K. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in the COVID-19 pandemic. *Future Cardiol*. 2020;16(6):543–546. PMID: 32301347 <https://doi.org/10.2217/fca-2020-0040>
9. Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, Filipiak KJ, Jaguszewski M, Ladny JR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Cardiol J*. 2020;27(2):216–217. PMID: 32285929 <https://doi.org/10.5603/Cj.a2020.0053>
10. Jacobs JP, Stammers AH, St Louis J, Hayanga JWA, Firstenberg MS, Mongero LB, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in Coronavirus Disease 2019: Experience with 32 Patients. *ASAIO J*. 2020;66(7):722–730. PMID: 32317557 <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001185>
11. Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, Ratnoff OD, Anderson JM. Adsorption of Hageman factor (factor XII) and other human plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med*. 1990;116(5):687–696. PMID: 2146350
12. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(5):S1821–S1831. PMID: 11722116 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03211-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03211-8)
13. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, Fujii T, Takahashi S, Akazawa M, et al. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3(3):CD012467. PMID: 32164041 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012467.pub2>
14. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559–1561. PMID: 32302453 <https://doi.org/10.1111/jth.14849>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Журавель Сергей Владимирович** доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, [sjuravel@rambler.ru](mailto:sjuravel@rambler.ru); 16%: обзор литературы, обсуждение, заключение, курация пациента
- Владимиров Виталий Васильевич** кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-4026-8082>, [VladimirovVV@sklif.mos.ru](mailto:VladimirovVV@sklif.mos.ru); 14%: анализ данных
- Гаврилов Павел Викторович** младший научный сотрудник отделения анестезиологии, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>, [likesport10@mail.ru](mailto:likesport10@mail.ru); 14%: анализ данных, курация пациента
- Иванов Иван Валерьевич** врач анестезиолог-реаниматолог, научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-6648-9385>, [mb4sb@mail.ru](mailto:mb4sb@mail.ru); 14%: анализ данных, описание клинического случая, курация пациента
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, [petrikovss@sklif.mos.ru](mailto:petrikovss@sklif.mos.ru); 14%: анализ данных, курация пациента
- Попугаев Константин Александрович** доктор медицинских наук, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, [stan.popugaev@yahoo.com](mailto:stan.popugaev@yahoo.com); 14%: анализ данных, курация пациента
- Талызин Алексей Михайлович** заведующий отделением анестезиологии и реанимации №3 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-0830-2313>, [tripo33@mail.ru](mailto:tripo33@mail.ru); 14%: анализ данных, курация пациента

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Antithrombin-III for New Coronavirus Infection (COVID-19) Under Conditions of Extracorporeal Membrane Oxygenation (Clinical Observation)

**S.V. Zhuravel, V.V. Vladimirov, P.V. Gavrilov, I.V. Ivanov<sup>✉</sup>, S.S. Petrikov, K.A. Popugayev, A.M. Talyzin**

Scientific Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care  
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department  
3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Ivan V. Ivanov, Anesthesiologist-resuscitator, Researcher of the Scientific Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: [sjuravel@rambler.ru](mailto:sjuravel@rambler.ru)

**SUMMARY** COVID-19 is a disease that, in addition to respiratory failure, leads to thrombosis and bleeding due to coagulation disorders. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), required in cases of a deterioration of gas exchange function of the lungs, contributes to changes in blood coagulation indicators, which leads to an increased risk of hemorrhagic complications and thrombosis. In the article, a clinical case of a severe course of COVID-19 is reported, which required ECMO. During the treatment, antithrombin-III was used, which allowed avoiding life-threatening complications and successfully completing the procedure.

**Keywords:** COVID-19, SARS-COV-2, ECMO, thrombosis, bleeding, antithrombin, heparin, anticoagulant therapy

**For citation** Zhuravel SV, Vladimirov VV, Gavrilov PV, Ivanov IV, Petrikov SS, Popugayev KA, et al. Antithrombin-III for New Coronavirus Infection (COVID-19) Under Conditions of Extracorporeal Membrane Oxygenation (Clinical Observation). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(4):642–648. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-642-648> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The study has no sponsorship

### Affiliations

- Sergey V. Zhuravel** Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, [sjuravel@rambler.ru](mailto:sjuravel@rambler.ru); 16%, literature review, discussion, conclusion, patient supervision
- Vitaly V. Vladimirov** Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Department of Emergency Cardiac Surgery, Assisted Circulation and Heart Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-4026-8082>, [vladimirovv@sklif.mos.ru](mailto:vladimirovv@sklif.mos.ru); 14%, data analysis
- Pavel V. Gavrilov** Junior Researcher of the Department of Anesthesiology, Anesthesiologist-resuscitator of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>, [likesport10@mail.ru](mailto:likesport10@mail.ru); 14%, data analysis, patient management

Ivan V. Ivanov	Anesthesiologist-resuscitator, Researcher of the Scientific Department of Anesthesiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-6648-9385">https://orcid.org/0000-0002-6648-9385</a> , <a href="mailto:mb4sb@mail.ru">mb4sb@mail.ru</a> ; 14%, data analysis, case description, patient supervision
Sergey S. Petrikov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0003-3292-8789">https://orcid.org/0000-0003-3292-8789</a> , <a href="mailto:petrikovss@sklif.mos.ru">petrikovss@sklif.mos.ru</a> ; 14%, data analysis, patient management
Konstantin A. Popugayev	Doctor of Medical Sciences, Deputy Director, Head of the Regional Vascular Center of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0002-6240-820X">https://orcid.org/0000-0002-6240-820X</a> , <a href="mailto:stan.popugaev@yahoo.com">stan.popugaev@yahoo.com</a> ; 14%, data analysis, patient management
Aleksey M. Talyzin	Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 3, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0003-0830-2313">https://orcid.org/0000-0003-0830-2313</a> , <a href="mailto:tripo33@mail.ru">tripo33@mail.ru</a> ; 14%, data analysis, patient management

**Received on 28.05.2021**

**Review completed on 22.08.2021**

**Accepted on 28.09.2021**

**Поступила в редакцию 28.05.2021**

**Рецензирование завершено 22.08.2021**

**Принята к печати 28.09.2021**