

Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбоэластометрия и эхокардиография

Кецко Ю. Л.¹, Терешина О. В.²

Цель. Определить эффективность тромбоэластометрии (ТЭМ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) для мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Произведён анализ лечения 92 пациентов с COVID-19. Пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе (n=30) антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином (НФГ) проводилась под контролем показателей лабораторного гемостаза. В исследуемой группе (n=62) антикоагуляцию поддерживали внутривенной перфузией НФГ под контролем лабораторного гемостаза, ЭхоКГ (Philips, Epiq 5) и ТЭМ (ROTEM® delta). При ЭхоКГ определяли время ускорения потока в легочной артерии (АТ), наличие мид-систолической зазубрины (SN). Методом ТЭМ исследовались показатели внешнего (EXTEM) и внутреннего (INTEM) каскадов, дифференциальных тестов (FIBTEM, HEPTEM) коагуляции. Статистический анализ произведён расчётом: показателей непараметрической статистики, сравнений различий в группах (критерий Манна-Уитни), качества взаимосвязи исследуемых переменных (AUC), расчётом формул регрессии.

Результаты. Был определён высокий уровень корреляции между показателями ЭхоКГ и ТЭМ, рассчитаны их уровни, связанные с позитивным прогнозом заболевания (АТ >113,5 мс, AUC 0,979, p<0,0001; отсутствие SN, AUC 0,931, p<0,0001; FIBTEM ML (60 мин) >1,12%, AUC 0,971, p<0,0001; INTEM ML (60 мин) >2,01%, AUC 0,941, p<0,0001; EXTEM ML (60 мин) >1,4%, AUC 0,934, p<0,0001; MCFib не >26 мм, AUC 0,954, p<0,0001; MCFin не >56,6 мм, AUC 0,938, p<0,0001; MCFex не >47,9 мм, AUC 0,838, p<0,0001). У 33,9% пациентов исследуемой группы на основании динамики показателей была выявлена резистентность к гепаринотерапии. В связи с чем была использована комбинированная терапия НФГ и оральными антикоагулянтами (НОАК) с последующим переходом на НОАК. В контрольной группе использование искусственной вентиляции легких — 50%, летальность — 36,6%, инфаркт миокарда — 13,3%, тромбоз глубоких вен — 6,6%, тромбоэмболия легочной артерии — 6,6% пациентов. В исследуемой группе пациентов: искусственная вентиляция легких — 12,9%, инфаркт миокарда — 4,8% пациентов, летальность — 8,1%.

Заключение. Динамическая оценка показателей ЭхоКГ и ТЭМ позволила мониторировать процесс легочного тромбообразования, достоверно снизить

осложнения, использование искусственной вентиляции легких и летальность у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антикоагулянтная терапия, ЭхоКГ, тромбоэластометрия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Медицинский университет Реавиз, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Кецко Ю. Л. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-2749-8692, Терешина О. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии Института последипломного образования, зав. отделением функциональной диагностики Клиник СамГМУ, ORCID: 0000-0003-0382-3363.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ovpvis@yandex.ru

НОАК — прямые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ПЖ — правый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ТЭМ — тромбоэластометрия, ЭхоКГ — эхокардиография, АТ — время ускорения потока в легочной артерии, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 02.12.2021

Рецензия получена 06.01.2022

Принята к публикации 10.01.2022



Для цитирования: Кецко Ю. Л., Терешина О. В. Возможность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии: тромбоэластометрия и эхокардиография. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4844. doi:10.15829/1560-4071-2022-4844

Anticoagulant therapy monitoring in COVID-19 patients in the intensive care unit: thromboelastometry and echocardiography

Ketsko Yu. L.¹, Tereshina O. V.²

Aim. To determine the effectiveness of thromboelastometry (TEM) and echocardiography for anticoagulant therapy monitoring in patients with COVID-19.

Material and methods. We analyzed treatment regimen of 92 patients with COVID-19. The patients were divided into two groups. In the control group (n=30), anticoagulant therapy with unfractionated heparin (UFH) was carried out under laboratory control of coagulation parameters. In the experimental group (n=62), anticoagulation was maintained by intravenous UFH under control of coagulation, echocardiography (Philips, Epiq 5) and TEM (ROTEM® delta). Echocardiography determined the pulmonary artery acceleration time (AT), mid-systolic notching (SN). The TEM method was used to study external (EXTEM) and internal (INTEM) pathways, differential tests (FIBTEM, HEPTEM) of coagulation. Statistical analysis was performed by calculating non-parametric statistics parameters, comparisons of differences in groups (Mann-Whitney test), area under the curve (AUC), and regression equations.

Results. A high correlation level between echocardiographic and TEM parameters was determined. Their levels associated with a positive prognosis were calculated (AT>113,5 ms., AUC 0,979; p<0,0001; no SN, AUC 0,931; p<0,0001; FIBTEM ML

(60 min) >1,12%, AUC 0,971, p<0,0001; INTEM ML (60 min) >2,01%, AUC 0,941, p<0,0001, EXTEM ML (60 min) >1,4%, AUC 0,934, p<0,0001; MCFib not >26 mm, AUC 0,954; p<0,0001; MCFin not >56,6 mm, AUC 0,938; p<0,0001; MCFex not >47,9 mm, AUC 0,838, p<0,0001). In 33,9% of patients in the experimental group, heparin resistance was detected. In this connection, combined therapy with UFH and direct oral anticoagulants (DOACs) was used, followed by the switch to DOACs. In the control group, artificial ventilation was used in 50% of patients, mortality — 36,6%, myocardial infarction — 13,3%, deep vein thrombosis — 6,6%, pulmonary embolism — 6,6%, while in the experimental group, mechanical ventilation — 12,9%, myocardial infarction — 4,8%, mortality — 8,1%.

Conclusion. The dynamic assessment of echocardiography and TEM parameters made it possible to monitor pulmonary thrombosis processes, significantly reduce complications, the use of artificial ventilation and mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, anticoagulant therapy, echocardiography, thromboelastometry.

Relationships and Activities: none.

¹Reaviz Medical University, Samara; ²Samara Medical State University, Samara, Russia.

Ketsko Yu. L. ORCID: 0000-0002-2749-8692, Tereshina O. V.* ORCID: 0000-0003-0382-3363.

*Corresponding author: ovpis@yandex.ru

Received: 02.12.2021 Revision Received: 06.01.2022 Accepted: 10.01.2022

For citation: Ketsko Yu. L., Tereshina O. V. Anticoagulant therapy monitoring in COVID-19 patients in the intensive care unit: thromboelastometry and echocardiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4844. doi:10.15829/1560-4071-2022-4844

Наиболее важным патогенетическим компонентом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является повреждение эндотелия сосудов, сопровождающееся имунотромбозом легких и аномальной активацией системы свертывания крови [1]. Исходя из ориентации вируса SARS-CoV-2 на альвеолоциты, тромботические поражения лёгочных артериол с последующим нарушением распределения вентиляции и перфузии являются основной причиной прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома, ранней причиной тяжелых гипоксических нарушений, приводящих к возникновению синдрома полиорганной недостаточности и летальных исходов [2].

Прогнозирование и раннее выявление тромбообразования в бассейне лёгочной артерии особенно важно для начала своевременной и адекватной антикоагулянтной терапии. В целом это сводится к выявлению сниженных показателей активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, высоких уровней фибриногена и D-димера [3]. Наличие этих маркеров было связано с худшими клиническими исходами [4] и лишь косвенно свидетельствовало об активном процессе тромбообразования в лёгочной сосудистой системе.

Течение и исход заболевания коррелировали с кумулятивной частотой венозной тромбоэмболии, несмотря на применение профилактических [5] и терапевтических доз антикоагулянтов [6].

Однако традиционные лабораторные коагуляционные тесты не отражают стадий и динамики гемостаза у пациентов с COVID-19 и не дают интегральной оценки тяжести тромбоза [7]. Преимущество вязкоупругого тестирования крови (TEG, ROTEM) по сравнению с традиционными коагуляционными тестами заключается в более раннем выявлении гиперкоагуляции, заинтересованности каскадов свертывания с возможностью прогнозирования тромботических осложнений [7].

Ультразвуковую диагностику обычно используют у госпитализированных пациентов со средней и тяжёлой формами COVID-19 для выявления тромбоза периферических вен, перегрузки правого желудочка (ПЖ), нарушений движения стенки, что позволяет рассчитать гемодинамические параметры у пациентов в критическом состоянии. Стандартные эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки перегрузки и/или дисфункции ПЖ включают увеличение размеров ПЖ, уплощение межжелудочковой перегородки, дисфунк-

цию ПЖ, оцениваемую по систолической экскурсии или систолической скорости кольца трехстворчатого клапана, и расширение нижней полой вены.

Таким образом, несмотря на большое количество разносторонних исследований у данной категории больных, мы не имеем алгоритма ранней диагностики, связывающего лёгочно-сердечную дисфункцию с активным лёгочным тромбообразованием. В связи с большим потоком пациентов, это требует мультидисциплинарного подхода, основанного на использовании высокоинформативных скрининговых методов диагностики [8].

Целью исследования явилось определение эффективности сочетанного использования показателей ЭхоКГ и ROTEM для скрининга и коррекции антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Мы ретроспективно проанализировали клиническое ведение 92 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии COVID-госпиталя. Диагноз COVID-19 был подтверждён методами полимеразной цепной реакции или иммуноферментного анализа. Демографические параметры оценивались по возрасту, полу, длительности заболевания до госпитализации, степени тромбоэмболического риска, степени поражения легких (компьютерная томография). Лабораторный анализ включал исследование: показателей общего анализа крови (абсолютное количество лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное количество и процент лимфоцитов, соотношение нейтрофилы/лимфоциты), уровня С-реактивного белка (СРБ), коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген, D-димер), показателей тромбоэластометрии (ТЭМ) и эхо-индексов.

Пациенты были разделены на две группы в соответствии с методами проводимой антикоагулянтной терапии и оценки гемостаза. В первую группу (контрольная группа, 30 пациентов) вошли пациенты, антикоагулянтная терапия которых проводилась терапевтическими дозами нефракционированного гепарина (НФГ) в соответствии с массой тела (дальтепарин натрия, 100 МЕ/кг массы тела, 2 раза/сут., подкожно) в соответствии с национальными рекомендациями [9] и контролировалась лабораторными коагуляционными тестами.

Таблица 1

Общие и лабораторные показатели контрольной и исследуемой групп пациентов

Переменные	Референтный интервал	Контрольная группа	25-75P*	Исследуемая группа	25-75P	M-U**, p-уровень
Пациенты, n		30		62		
Женщины, n (%)		14/30 (46,6)		27/62 (43,5)		0,67
Возраст, годы		67,50	53-78	64,00	61-67	0,49
Длительность болезни, сут.		7,5	4-10	9,5	7-13	0,02
IMPROVE, баллы		3,0	3-3	3,0	3-3	0,90
СТ-поражение						
СТ-1, n (%)		4/30 (13,3)		14/62 (22,6)		
СТ-2, n (%)		15/30 (50,0)		26/62 (41,9)		
СТ-3, n (%)		3/30 (10,0)		12/62 (19,4)		
СТ-4, n (%)		8/30 (26,7)		10/62 (16,1)		
Клетки крови						
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,4-11,3	7,60	5,1-9,8	7,90	5,6-9,78	0,49
Лимфоциты, %	25-40	14,95	9,4-23	13,40	7,5-20	0,31
Нейтрофилы, %	45-72	68	62-74	72	67-84	0,41
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	0,78-3,53	4,51	5,33-3,61	5,32	4,9-5,81	0,024
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	136-393	305	294-320	296	270-312	0,15
Белок острой фазы воспаления						
СРБ, мг/л	<5	121,15	64,80-157,8	119,35	41,10-164,35	0,31
Коагуляция						
АЧТВ, сек	28-40	38,80	32,85-45,52	44,20	38,6-58,45	0,46
ПВ, сек	11-15	13,10	12,05-14,08	14,80	14,27-15,8	0,38
Фибриноген, г/л	2-4	4,93	4,88-5,52	7,31	5,02-8,82	0,0036
D-димер, мг/л	<0,5	2,025	1,26-2,80	0,95	0,44-1,49	0,0212
Антитромбин III, %	90-124	97,6	95,3-99,1	95,12	93,6-97,03	0,34
Анализ газов крови						
SaO ₂ , %	92-99	92,00	89-95	88,00	86-91	0,0015
PaO ₂ , мм рт.ст.	92-98	69,00	54-77	45,50	42-56	0,0005
PaCO ₂ , мм рт.ст.	35-45	27,50	23,00-33,00	35,00	28,00-42,00	0,0023
PaO ₂ /FiO ₂	>300	150,00	105-203	138,50	135-141	0,032

Примечание: * — интерквартильный интервал, **M-U — критерий Манна-Уитни.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, СРБ — С-реактивный белок.

Во второй группе пациентов (исследуемая группа, 62 пациента) антикоагулянтную терапию проводили НФГ (в вену перфузионно, 12-14 ЕД/кг/ч) с дополнительными вариантами скрининга (ТЭМ, ЭхоКГ), возможность которого определила техническая оснащенность COVID-госпиталя. Выбор перфузионного использования НФГ был связан с лёгкой управляемостью, широким спектром действия (антитромботическое, антикоагулянтное, фибринолитическое, антимикробное, противовирусное, противовоспалительное) [10].

Основными исследуемыми показателями ЭхоКГ были время ускорения потока в лёгочной артерии (АТ — acceleration time) и наличие/отсутствие систолической зазубрины на потоке в легочной артерии (SN — systolic notch). Эти критерии входят в триаду признаков у пациентов для диагностики тромбоэмболии легочной артерии: повышение давления в легочной артерии не >60 мм рт.ст., умень-

шение АТ, появление систолической зазубрины на потоке в легочной артерии. Показатель АТ является надёжным показателем лёгочной гемодинамики даже в качестве одного параметра. По данным инвазивных гемодинамических исследований, АТ предсказуемо сокращается с увеличением лёгочного сосудистого сопротивления [11, 12]. У пациентов с COVID-19, видимо, оба механизма уменьшают АТ: первичные тромботические и тромбоэмболические процессы в неясных пропорциях.

При проведении ТЭМ были исследованы внешний (EXTEM) и внутренний (INTEM) каскады коагуляции, была оценена эффективность гепарина (HEPTEM). Значение фибрина в сформированном сгустке оценивали с помощью теста FIBTEM. Были проанализированы следующие параметры ТЭМ: время коагуляции (CT ins) — время от начала теста до достижения амплитуды сгустка (плотности сгустка) 2 мм; время образования сгустка (CFT) характери-

Таблица 2

Результаты ТЭМ и эхо-тестов исследуемой группы пациентов

Параметры ROTEM	Референтный интервал	Исследуемая группа	25-75P*
INTEM CT, сек	100-240	118	74,26-142,54
EXTEM CT, сек	38-79	54	30,46-78,87
FIBTEM CT, сек	38-79	114	82,16-148,14
INTEM CFT, сек	30-110	42	29,68-57,16
EXTEM CFT, сек	34-159	39	27,5-52,00
FIBTEM CFT, сек	-	46	18,16-71,12
INTEM A5, мм	38-57	67	52,61-82,05
EXTEM A5, мм	34-55	69	55,00-83,11
FIBTEM A5, мм	8-17	43	28,6-62,00
INTEM A10, мм	44-66	70	58,62-82,40
EXTEM A10, мм	43-65	73	67,13-78,25
FIBTEM A10, мм	9-23	39	33,30-44,12
INTEM MCF, мм	50-71	77	71,5-82,34
EXTEM MCF, мм	50-72	82	78,75-86,25
FIBTEM MCF, мм	10-25	42	36,75-46,00
INTEM ML (60 мин), %	3,5-15	3,10	1,5-3,67
EXTEM ML (60 мин), %	3,5-15	2,4	1,92-3,72
FIBTEM ML (60 мин), %	3,5-15	0,69	0,23-1,21
Эхо-параметры			
AT, мс	136-153	52,08	38,16-73,92
SN, %	0	29	

Примечание: * — интерквартильный интервал.

Сокращение: AT — время ускорения потока в легочной артерии.

зуется временем от 2 до 20 мм; максимальная плотность сгустка (MCF); AX представляет амплитуду плотности сгустка за X мин; LIX характеризует фибринолиз по оставшейся плотности сгустка в процентах от MCF через X мин. Исследования ТЭМ проводили ежедневно до появления признаков нормокоагуляции (5,15 сут.; 25-75P: 3,25-6,043, M-U, $p < 0,0001$). Оценка состояния пациента проводилась с учётом клинической картины, газового состава крови, лабораторных данных, эхо-индексов.

Однако у 21/62 пациентов (33,9%) исследуемой группы по показателям лабораторного гемостаза и ТЭМ необходимого антикоагулянтного эффекта терапии гепарином добиться не удалось. У этих пациентов уровни SO_2 и PaO_2/FiO_2 оставались неизменными или снижались, концентрация фибриногена и D-димера в плазме оставались высокими, не наблюдалось увеличения AT или сохранялась SN. Сохраняющаяся гиперкоагуляция и эхо-признаки повышения лёгочного сосудистого сопротивления без эффекта от повышения дозы (до 18-22 ЕД/кг/ч) были причиной назначения прямых пероральных антикоагулянтов (НОАК) (апиксабан 10 мг/сут., ривароксабан 20 мг/сут.) в дополнение к антикоагулянтной терапии гепарином. Выбор НОАК определялся риском геморрагических осложнений и наличием острого почечного повреждения (динамика скорости клубочковой фильтрации и часового диуре-

за). Средняя продолжительность комбинированной антикоагулянтной терапии НФГ и НОАК составила 3,75 сут. (2,8-4,23, M-U, $p=0,053$).

Из-за длительного догоспитального периода противовирусные препараты в лечении пациентов не применялись. Всем пациентам проводилась базовая иммуносупрессия глюкокортикоидами (дексаметазон 20 мг/сут.), с длительностью до снижения до субнормального уровня СРБ (12,34 сут.; 8,64-16,12, M-U, $p=0,24$). Таргетную терапию проводили блокаторами рецепторов ИЛ-6 (сарилумаб 200-400 мг внутривенно) в соответствии с выявленными критериями “цитокинового шторма” [13] без достоверной разницы в частоте применения (контрольная группа — 13,3%, основная группа — 14,6%; M-U, $p=0,78$). Антибактериальную терапию назначали пациентам с клиническими и лабораторными признаками сопутствующего бактериального воспаления (суперинфекция). Использование антибактериальной терапии произведено, исходя из клинико-лабораторных данных бактериального воспаления. Выбор эмпирической антибактериальной терапии определялся микробным ландшафтом палаты (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*).

Статистический анализ. Описательная статистика представлена в виде показателей непараметрической статистики (медиана, межквартильный интервал). Различия исследуемых переменных для групп анализировали с помощью критерия Манна-Уитни (M-U).

Таблица 3

Частота осложнений и госпитальная смертность

Осложнения	Контрольная группа	Исследуемая группа	p
Пациенты, n	30	62	
Острый инфаркт миокарда, n (%)	4/30 (13,3%)	3/62 (4,8%)	0,178
ТЭЛА, n (%)	2/30 (6,7%)	-	0,093
Тромбоз глубоких вен, n (%)	2/30 (6,7%)	-	0,093
Тромботические осложнения всего, n (%)	8/30 (26,7%)	3/62 (4,8%)	0,0038
Госпитальная летальность, n (%)	11/30 (36,6%)	5/62 (8,1%)	0,0010
СПОН, n (%)	8/30 (26,6%)	5/62 (8,06%)	0,0208

Сокращения: СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 4

Показатели, связанные с прогнозом у пациентов в исследуемых группах пациентов

Переменная	Optimum cut-off	AUC	SE	95% ДИ	p	Sensit	Specific
Контрольная и исследуемая группы пациентов							
Фибриноген, г/л	4,93	0,87	0,10	от 0,69 до 0,94	<0,0001	80,74	100,00
D-димер, мг/л	1,62	0,76	0,09	от 0,48 до 0,81	0,047	64,71	75,00
SaO ₂ , %	92	0,72	0,066	от 0,62 до 0,81	0,0005	70,15	76,00
СРБ, мг/л	127,4	0,70	0,057	от 0,59 до 0,79	0,0004	56,92	84,00
Лимфоциты, %	14,7	0,68	0,06	от 0,58 до 0,77	0,0022	58,21	80,00
КТ-поражение	2	0,68	0,057	от 0,58 до 0,77	0,0012	32,84	92,00
Исследуемая группа пациентов							
ЭхоКГ, АТ, мс	68,4	0,979	0,014	от 0,90 до 0,99	<0,0001	96,20	100,00
FIBTEM ML (60 мин), %	0,1	0,971	0,016	от 0,89 до 0,99	<0,0001	94,12	100,00
FIBTEM MCF, мм	38	0,954	0,025	от 0,86 до 0,99	<0,0001	88,24	100,00
INTEM ML (60 мин), %	0,96	0,941	0,022	от 0,85 до 0,98	<0,0001	78,00	100,00
EXTEM ML (60 мин), %	0,1	0,934	0,032	от 0,84 до 0,98	<0,0001	98,04	72,73
INTEM MCF, мм	73	0,938	0,032	от 0,84 до 0,98	<0,0001	84,31	90,91
ЭхоКГ, SN, %	0,01	0,931	0,024	от 0,83 до 0,98	<0,0001	86,27	100,00
EXTEM MCF, мм	73	0,848	0,088	от 0,73 до 0,92	<0,0001	80,00	81,82
СРБ, мг/л	125,3	0,796	0,060	от 0,67 до 0,88	<0,0001	63,27	100,00
SaO ₂ , %	92	0,789	0,091	от 0,66 до 0,88	0,0016	80,39	72,73

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, СРБ — С-реактивный белок, ЭхоКГ — эхокардиография, АТ — время ускорения потока в легочной артерии, AUC — площадь под кривой, Optimum cut-off — значение "отсечки", SE — стандартная ошибка, Sensit — чувствительность, Specific — специфичность.

Качество связи исследуемых переменных с летальным исходом в отделении реанимации и интенсивной терапии определяли методом бинарной логистической регрессии с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности, а также составлением уравнения регрессии. Вероятность ошибки, не превышающая 5% (p<0,05), считалась значимой. Анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Amos Statistics V21.0 на платформе Windows.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Представлены демографические, лабораторные данные обеих исследуемых групп пациентов (табл. 1).

Результаты скрининговых исследований ТЭМ и ЭхоКГ, используемые у пациентов исследуемой группы представлены в таблице 2.

Ближайшие результаты. Неинвазивная вентиляция легких в виде кислорода с высоким потоком была использована при лечении всех пациентов на раннем этапе респираторной поддержки (AIRVO-2, Fisher & Paykel). В контрольной группе 15 из 30 пациентов (50%) были переведены на искусственную вентиляцию легких. В исследуемой группе перевод на инвазивную вентиляцию легких проведён у 8 из 62 пациентов (12,9%). Продолжительность неинвазивной вентиляции в контрольной группе составила 87,29 ч (68-92, M-U, p<0,0001) и 102,6 ч (72,42-104,23, M-U, p<0,001) в исследуемой группе.

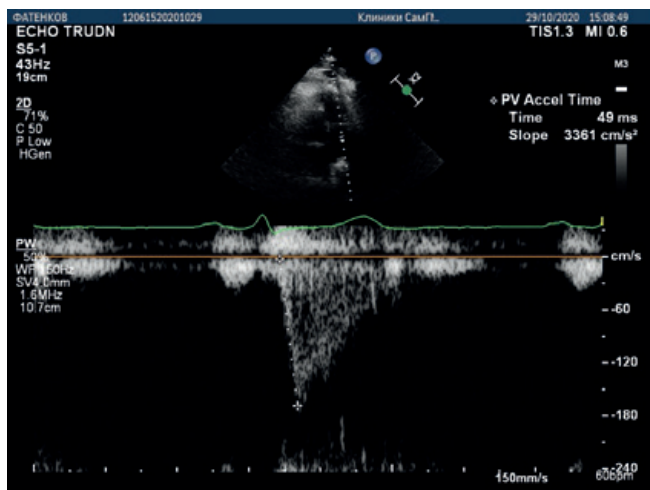


Рис. 1. Исходные показатели ЭхоКГ.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера. Время ускорения потока укорочено и составляет 49 мс. На потоке регистрируется несколько мидистолических зазубрин.

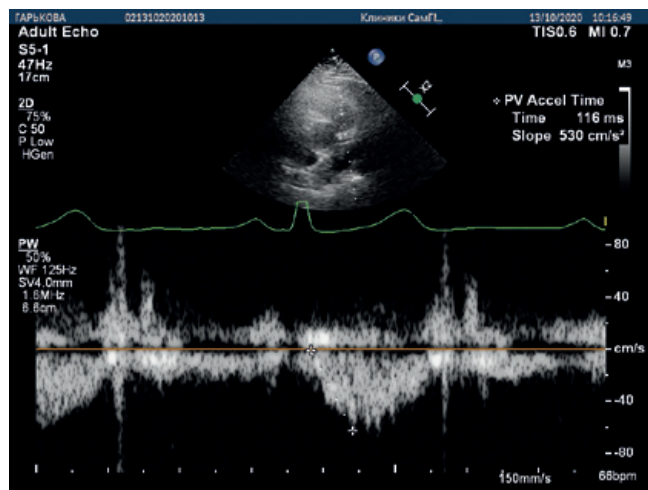


Рис. 2. Показали ЭхоКГ через 5 сут. проведения антикоагулянтной терапии.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера с интервалом 5 сут. Время ускорения потока увеличилось и составляет 116 мс.

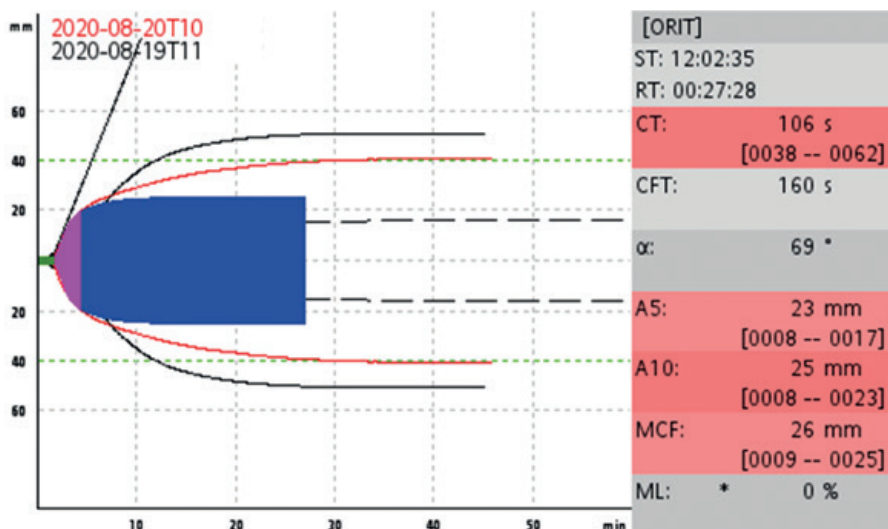


Рис. 3. Динамика показателей ТЭМ при антикоагулянтной терапии.

Тромботические осложнения в контрольной группе были следующие: острый инфаркт миокарда — у 4 пациентов (13,3%), тромбоз глубоких вен — у 2 пациентов (6,7%), тромбоэмболия легочной артерии — у 2 пациентов (6,7%). В исследуемой группе острый инфаркт миокарда был диагностирован у 3 пациентов (4,8%). Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов контрольной группы составила 8,10 сут. (7,4–14,63), летальность составила 36,6% (11 пациентов). В исследуемой группе эти показатели составили — 12,36 сут. (10,8–21,62, M-U, $p < 0,0001$) и 8,1%, соответственно (табл. 3).

Обсуждение

Пациенты исследуемой группы имели более длительный догоспитальный период (M-U, $p = 0,02$).

По лабораторным данным, достоверные различия в группах касались уровня отношения нейтрофилы/лимфоциты (M-U, $p = 0,024$), показателей гиперкоагуляции: фибриноген (M-U, $p = 0,0036$), D-димер (M-U, $p = 0,0212$). Пациенты исследуемой группы были более отягощены дыхательной недостаточностью (PaO_2 45,5–69,00 мм рт.ст., M-U, $p = 0,0005$; PaO_2/FiO_2 138,50–150,0, M-U, $p = 0,032$).

Путём логистического регрессионного анализа определены показатели, достоверно связанные с исходом у пациентов в группах. Для контрольной группы по степени значимости это: уровни фибриногена, D-димера, сатурация артериальной крови, СРБ, процентное содержание лимфоцитов, степень КТ-поражения легких. В исследуемой группе наибольшую прогностическую значимость имели значения скрининговых тестов: ЭхоКГ и ТЭМ. Укорочение

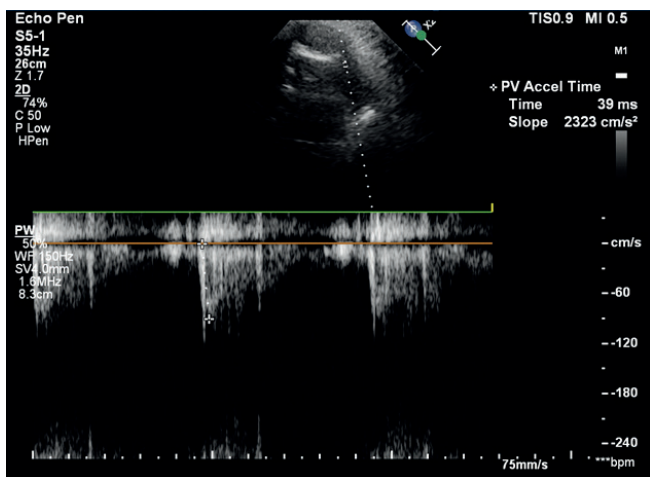


Рис. 4. Исходные показатели ЭхоКГ в группе пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера. Время ускорения потока укорочено и составляет 39 мс. На потоке регистрируется несколько мидсистолических зазубрин.

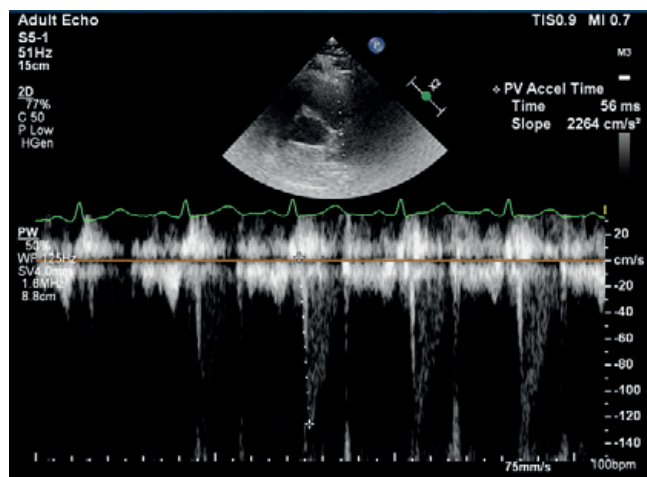


Рис. 5. Показали ЭхоКГ через 5 сут. в группе пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией.

Примечание: исследование потока в легочной артерии в режиме импульсно-волнового доплера с интервалом 5 сут. Время ускорения потока укорочено и составляет 56 мс. На потоке регистрируется несколько мидсистолических зазубрин.

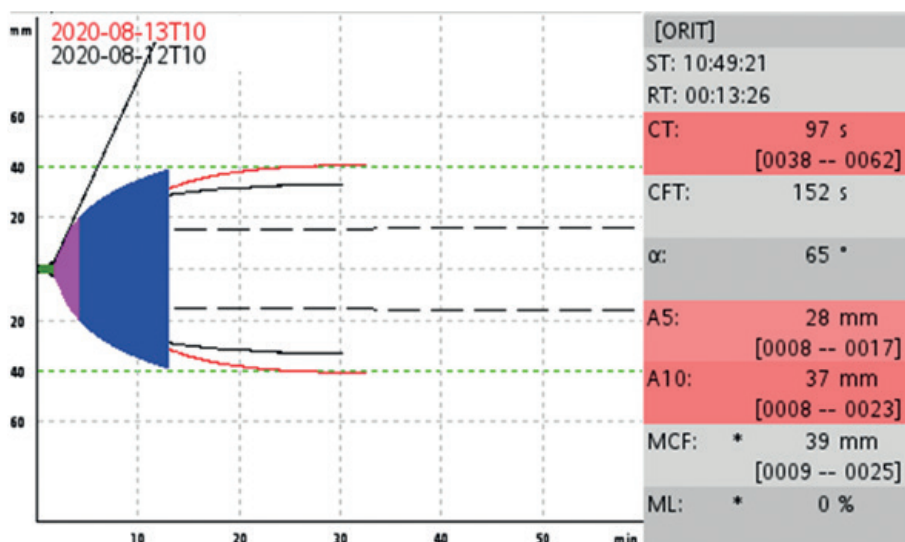


Рис. 6. Динамика показателей ТЭМ в группе пациентов с неэффективной антикоагулянтной терапией.

времени ускорения потока в лёгочной артерии (АТ, AUC 0,979, $p < 0,0001$), показатели активности фибринолиза (FIBTEM ML (60 мин), AUC 0,971, $p < 0,0001$; INTEM ML (60 мин), AUC 0,941, $p < 0,0001$; EXTEM ML (60 мин), AUC 0,934, $p < 0,0001$), характеристика плотности сгустка (FIBTEM MCF, AUC 0,954, $p < 0,0001$; INTEM MCF, AUC 0,938, $p < 0,0001$) имели высокую достоверную прогностическую значимость с исходом заболевания (табл. 4).

Регрессионным анализом было определено, что значения АТ $\geq 113,5$ мс ($R^2=0,45$, $p < 0,0001$), FIBTEM ML (60 мин) $\geq 1,12\%$ ($R^2=0,47$, $p < 0,0001$), INTEM ML (60 мин) $\geq 2,01\%$ ($R^2=0,42$, $p < 0,0001$), EXTEM ML (60 мин) $\geq 1,4\%$ ($R^2=0,48$, $p < 0,0001$), FIBTEM MCF $\leq 25,78$ мм ($R^2=0,46$, $p < 0,0001$), INTEM MCF $\leq 56,6$ мм

($R^2=0,31$, $p=0,0002$), EXTEM MCF $\leq 47,9$ мм ($R^2=0,16$, $p=0,031$) определяли благоприятный прогноз и предполагали низкие риски тромбообразования на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Динамика результатов эхо-скрининга при проведении антикоагулянтной терапии представлена на рисунках 1 и 2.

Динамический скриншот ROTEM при антикоагулянтной терапии имел показательный характер в направлении эффекта гипокоагуляции (рис. 3). Средняя продолжительность гепаринотерапии до получения необходимого расчётного эффекта составила 5,15 сут. (3,25-6,043, $p < 0,0001$).

Однако у 21 пациентов (33,87%) исследуемой группы мы не получили клинического и желаемого антикоагулянтного эффекта гепаринотерапии: стабильно

Таблица 5

**Сравнительный анализ показателей
INTEM — НЕРТЕМ в группе пациентов
с неэффективной антикоагулянтной терапией**

Показатели INTEM — НЕРТЕМ	Референтные значения	Me	25-75P*	M-U, p
CT-in, сек	100-240	234,50	35,95	
CT-геп, сек		224,16	45,92	0,461
CFT-in, сек	30-110	56,50	15,83	
CFT-геп, сек		46,33	5,51	<0,0001
A5-in, мм	38-57	60,33	5,26	
A5-геп, мм		65,00	4,77	<0,0001
A10-in, мм	44-66	68,16	3,10	
A10-геп, мм		71,66	3,43	<0,0001

Примечание: * — интерквартильный интервал.

Сокращение: Me — медиана.

высокий уровень фибриногена (6,53 г/л; 5,82-8,12 г/л), D-димера (2,36 мг/л; 1,65-4,22), отсутствие тенденции к увеличению АТ, сохранение SN, отсутствие динамики показателей ТЭМ (рис. 4-6).

В исследуемой группе у 3 пациентов был констатирован острый инфаркт миокарда в течение 4 сут. от начала антикоагулянтной терапии.

Анализом эффективности использования НФГ в данной группе пациентов по изменениям показателей в пробах INTEM — НЕРТЕМ (табл. 5) выявлены достоверные изменения по показателям: CFT (M-U, p<0,0001), A5 (M-U, p<0,0001), A10 (M-U, p<0,0001). Однако уровни этих показателей не соответствовали достижению необходимого гипокоагуляционного эффекта, несмотря на высокий уровень антитромбина III.

Клинико-инструментальные признаки неэффективности антикоагулянтной терапии мы связываем с некупируемым “цитокиновым штормом” путём иммуносупрессивной или таргетной терапии. Эффект комбинированной антикоагулянтной терапии (НФГ + НОАК), возможно, был связан со снижением общей прокоагулянтной активности плазмы.

Мы не отметили геморрагических осложнений и тромбоцитопении, снижения уровня антитромбина III и тромбоцитопении. Основанием к переходу с комбинированной терапии на монотерапию НОАК в исследуемой группе пациентов было достижение необходимых значений АТ (ЭхоКГ), FIBTEM ML (60 мин), INTEM ML (60 мин), FIBTEM MCF (ТЭМ).

Таким образом, наше небольшое исследование отражает динамическое обновление мировых исследований и методических рекомендаций по более агрессивной индивидуализированной стратегии [14] в коррекции нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19. Это связано с постоянным развитием представлений о механизмах тромбообразования,

включая повреждение эндотелия, тромбоз и тромбоэмболизацию микрососудистого русла [15].

Заключение

1. Использование показателей ЭхоКГ и ТЭМ позволяет обеспечить раннее выявление тромбоза в бассейне легочной артерии и мониторинг эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

2. Комбинация использования НФГ и НОАК у пациентов с неэффективностью монотерапии гепарином с описанным инструментальным контролем ЭхоКГ и ROTEM значительно снижала частоту сердечных осложнений, необходимость в инвазивной вентиляции легких и относительную смертность.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ding YQ, Bian XW. Analysis of coronavirus disease-19 (covid-19). Chin J Pathol. 2020;49(4):291-3. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200211-00114.
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017;39(5):517-28. doi:10.1007/s00281-017-0639-8.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1116-20. doi:10.1515/cclm-2020-0188.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1743-6. doi:10.1111/jth.14869.
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(1):122-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.
- Brummel KE, Paradis SG, Butenas S, Mann KG. Thrombin functions during tissue factor-induced blood coagulation. Blood. 2002;100(1):148-52. doi:10.1182/blood.v100.1.148.
- Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. COVID-19 associated coagulopathy and inflammatory response: what do we know already and what are the knowledge gaps? Anesth Analg. 2020;131(5):1324-33. doi:10.1213/ANE.00000000000005147.
- Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19), Version 9 (26.10.2020); Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. P.235. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV, версия 9 (26.10.2020). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации С.235. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
- Tree JA, Turnbull JE, Buttigieg KR, et al. Unfractionated heparin inhibits live wild type SARS-CoV-2 cell infectivity at therapeutically relevant concentrations. Br J Pharmacol. 2021;178(3):626-35. doi:10.1111/bph.15304.
- Granstam SO, Björklund E, Wikstrom G, et al. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. Cardiovasc Ultrasound. 2013;11:1-7. doi:10.1186/1476-7120-11-7.
- Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, et al. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:687-92. doi:10.1016/j.echo.2011.03.008.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. Front Immunol. 2020;11:1648. doi:10.3389/fimmu.2020.01648.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMc2007575.