

УДК 616.98:578.834COVID-19-008.6-036.3-005.6-06:611.97/.98:616-005.4
<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.242332>

І.Л. Височина¹,
Т.П. Ніколаєнко-Камишова¹,
О.М. Бєседін²

**ПОСТКОВІДНИЙ СИНДРОМ:
ЩОДО РИЗИКІВ РОЗВИТКУ
ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ
З ІШЕМІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ КІНЦІВОК
(клінічні випадки)**

*Дніпровський державний медичний університет*¹
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
*КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради*²
вул. Ближня, 31, Дніпро, 49000, Україна
*Dnipro State Medical University*¹
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: vysochynail@gmail.com
*Municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital No. 4» of Dniprovsk City Council*²
Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49000, Ukraine
e-mail: bam-86@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи. 2021. Т. 26, № 3. С. 205-211*

Cited: *Medicni perspektivi. 2021;26(3):205-211*

Ключові слова: *ковід-19, ендотеліоцити, тромботичні ускладнення, тромбоваскуліт*

Ключевые слова: *ковид-19, эндотелиоциты, тромботические осложнения, тромбоваскулит*

Key words: *covid-19, endotheliocytes, thrombotic complications, thrombovasculitis*

Реферат. Постковидний синдром: относительно рисков развития тромботических осложнений у пациентов с ишемическими поражениями конечностей (клинические случаи). **Высочина И.Л., Николаенко-Камышова Т.П., Беседин А.М.** Проблема постковидного синдрома в настоящее время актуальна, поскольку при стабилизации витальных функций продолжается процесс иммунологического воспаления с нарушениями функций эндотелия, вследствие чего у больных с ангиопатиями и васкулопатиями нарастают проявления ишемизации тканей. Отмечено, что при коморбидности COVID-19 с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, системными заболеваниями соединительной ткани значительно повышаются риски неблагоприятного течения, прогноза и развития сосудистых осложнений. Степень тяжести воспалительного процесса и прогнозирование вероятности развития осложнений подтверждаются изменениями лабораторных показателей, а именно: в общем анализе крови – лейкоцитоз, повышение уровня нейтрофильных гранулоцитов, снижение содержания гемоглобина и тромбоцитов; в биохимических показателях – снижение уровня общего белка, повышение показателей аланин-трансаминазы, аспартатамино-трансаминазы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного протеина, ферритина; коагуляционные изменения – повышения уровня фибриногена, Д-димера, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени. На основании рассмотренных клинических случаев, с учетом современных представлений об особенностях развития тромботических осложнений при COVID-19 инфекции у больных с ишемическим поражением конечностей, доказана необходимость назначения низкомолекулярных гепаринов в качестве препаратов выбора для лечения тромбофилических состояний у пациентов с коморбидной патологией. Детальное изучение гистологических материалов с акцентом на изменения на уровне микроциркуляции в ишемизированных тканях позволит разработать алгоритмы лечения и профилактики осложнений. Решение этих вопросов, не только при наличии COVID-19, а и при любых стрессовых ситуациях, требует тщательного уточнения механизмов развития осложнений и своевременного адекватного комплексного подхода к лечению для улучшения и стабилизации состояния больных.

Abstract. Postcovid syndrome: regarding the risks of developing thrombotic complications in patients with ischemic limb lesions (clinical cases). **Vysochyna I.L., Nikolaenko-Kamyshova T.P., Biesiedin O.M.** The problem of postcovid syndrome is currently relevant, since in the stabilization of vital functions, the processes of immunological inflammation with significant disorders of endothelium functions continue; this causes tissue ischemization, especially in the presence of changes at the level of microcirculation in patients with angiopathy and vasculopathy. It is noted that in COVID-19 comorbidity with hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, systemic connective tissue diseases the risks, course, prognosis and development of vascular complications significantly increase. The severity of the inflammatory process and predicting the likelihood of complications is accompanied by

changes in laboratory indicators, namely: in the general blood test – leukocytosis, an increase in the level of neutrophilic granulocytes, a decrease in the content of hemoglobin and platelets; in biochemical indicators – a decrease in the level of the general protein, an increase in the indicators of alanintransferase, aspartaminotransferase, C-reactive protein, lactatdehydrogenase, ferritin; coagulation changes – increase in the level of fibrinogen, D-dimer, reduction of activated partial thromboplastic time. On the basis of the considered clinical cases, taking into account modern ideas about the peculiarities of the development of thrombotic complications in COVID-19 infection in patients with ischemic lesions of the extremities, the need to prescribe low molecular weight heparin as a selection drug for the treatment of thrombophilic conditions has been proven. Detailed study of histological material is important for establishing changes at the level of microcirculation and ischemization of tissues, this will allow to develop algorithms for the treatment and prevention of complications. Solving these issues, not only in the presence of COVID-19, but also in any stressful cases, requires careful clarification of the mechanisms for the development of complications and a timely adequate integrated approach to treatment to improve and stabilize the condition of patients.

Прогнозування ступеня тяжкості, ризику розвитку ускладнень і тривалості періоду реабілітації у хворих після перенесеного COVID-19 залишається важливою проблемою, особливо в пацієнтів з коморбідними станами. Згідно з досвідом клінік Китаю, показники летальності хворих з COVID-19 без обтяжливих супутніх станів становили 0,9%, у той час як у пацієнтів з цукровим діабетом – 7,3%, при ревматичних хворобах – до 10% [3, 4, 5, 7, 9, 10].

У період пандемії COVID-19 особливу увагу слід приділяти виявленню пацієнтів з підвищеним ризиком щодо тромбоутворення. Несприятливим фоном вважається готовність до суперзапальної відповіді (вроджені фактори, захворювання сполучної тканини та імунопроліферативні синдроми), надмірна активація системи гемостазу у вигляді спадкових, набутих тромбофілій та їх поєднань [1, 2, 6, 8, 12, 13].

Ускладнення у вигляді артеріальних та венозних тромбозів при COVID-19 трапляються майже в 30% випадків, це: венозний тромбоемболізм, ураження мозкових, коронарних, ниркових артерій, прояви васкуліту та їх комбінації. Установлено, що частота повторних надходжень до стаціонару хворих у постковідний період становить 20% [2, 5].

Відтермінування надання медичної допомоги при приєднанні інфекційного агента до перебігу основного захворювання з обтяжливим судинним станом (похилий вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ожиріння) може призвести до фатальних наслідків; хворі з ураженням коронарних артерій, серцевою недостатністю і / або аритміями мають більш високий ризик смерті під час гострого періоду захворювання [6, 8, 10, 12].

Тяжкість клінічних проявів при COVID-19 залежить від декількох складових: чутливості ACE2-рецепторів епітеліоцитів слизових оболонок дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, ендотеліоцитів до вірусу; взаємодії його з CD147 рецептором імунних клітин (макрофагів, моноцитів, нейтрофілів) з наступною продукцією

ними цитокінів, утворенням нейтрофільних позаклітинних пасток (Neutrophil extracellular traps), формуванням лейкоцитарно-тромбоцитарних агрегатів. Шляхом електростатичної взаємодії активується контактний внутрішній шлях згортання крові [7, 13], що поглиблює прояви ендотеліальної дисфункції, призводить до порушень процесів фібринолізу з фібринуванням. Завершенням патогенетичного ланцюга є тромбоз мікросудин альвеол, нирок та інших капілярів, що позначається як «легенева інтраваскулярна коагуляція» або «COVID-19 асоційована коагулопатія» (CAC) [7, 9, 11, 13].

За результатами аутопсії пацієнтів, що померли від інфекції SARS-CoV-2, у мікроциркуляторному руслі легень та інших органів знаходили тромби з великою кількістю тромбоцитів [13].

У голландському дослідженні частота венозного тромбоемболізму (ВТЕ) й артеріального тромбоемболізму (АТЕ) серед 184 пацієнтів з COVID-19, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії, становила 27% і 3,7% відповідно, за даними Європейського реєстру (Piazza // JAMA, Nov, 23, 2020) – 35%. Найбільш частим тромботичним ускладненням була тромбоемболія легеневої артерії – у госпіталізованих пацієнтів ВТЕ встановлена в діапазоні 4,8% – 85%. У подальшому прогресували прояви проксимальної фібротичної обструкції у великих еластичних легневих артеріях і вторинна мікрovasкулопатія в судинах легень [6, 14].

Існує сильна кореляція між маркерами нейтрофільних позаклітинних пасток і концентрацією D-димеру (цей механізм є причиною тромбоутворення при сепсисі й онкопатології). Ризик розвитку артеріальних тромбозів зумовлений активацією тромбоцитів (адгезія тромбоцитів, підвищення синтезу тромбоксану А2 й активності фактора Віллебранда) [12]. Унаслідок прогресуючої коагулопатії й порушень мікроциркуляції посилюється ішемізація тканин (на клітинному рівні виникають прояви мітохондріальної дисфункції й активуються

процеси анаеробного метаболізму з підвищеним утворенням лактату) [1].

Найбільш чутливими лабораторними маркерами ушкодження ендотелію є: концентрація P селектину 20 ng/ml (N=12 ng/ml), вміст розчинного CD-4-ol-рецептора до 400 pg/ml (N=120-150 pg/ml), розчинного тромбомодуліну – від 7 до 17 ng/ml. Визначення цих маркерів на початкових етапах захворювання дозволило б установити групи підвищеного ризику з розвитку судинних уражень і доцільність профілактичних заходів. На жаль, жоден з цих маркерів не досліджують лабораторії України.

Тяжкий перебіг тромбоваскуліту при COVID-19 супроводжується змінами лабораторних показників: у загальному аналізі крові спостерігається зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитоз з підвищенням рівня нейтрофілів і моноцитів; у біохімічних показниках – зниження рівня загального білка та альбуміну з підвищенням вмісту С-реактивного білка, феритину, лактатдегідрогенази, активності аланінтрансферази (АЛТ) й аспартатамінотрансферази (АСТ), часте виявлення антифосфоліпідних антитіл; у показниках коагулограми – підвищення рівня фібриногену, Д-димеру, скорочення активованого часткового тромбoplastинного часу, зменшення протромбінового індексу [1, 17].

На теперішній час, за рекомендаціями Міжнародного товариства тромбозів і гемостазу (International Society Thrombosis and Hemostasis – ISTH), призначення профілактичних доз гепарину потребують усі госпіталізовані з приводу інфекції COVID-19 пацієнти (включно пацієнти поза критичним станом) при відсутності протипоказань (активна кровотеча й кількість тромбоцитів менше 25×10^9 /л, прояви ниркової недостатності) [2, 12].

Після стабілізації стану хворих, а також пацієнтам, що знаходяться на амбулаторному лікуванні з приводу COVID-19, за наявності факторів високого тромботичного ризику (понад 65 років, супутні тяжкі хронічні захворювання, обмежена рухливість, наявність тромботичних епізодів в анамнезі, злоякісні новоутворення, наявність додаткових факторів ризику тромбозів у хворих, які не отримують лікування антикоагулянтами за іншими показниками при рівні Д-димеру ≥ 500 нг/мл) доцільно проводити профілактичну терапію антикоагулянтами строком до 1 місяця згідно з рекомендаціями шкали HAS-BLED для пацієнтів з фібриляцією передсердь. Підвищення протромбінового індексу (ПТИ) й активованого часткового тромбoplastинного

часу (АЧТЧ) не вважаються протипоказанням до їх призначення.

При підтвердженні наявності тромботичних ускладнень та підозрі на можливість їх розвитку необхідно призначати терапевтичні дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ) [14, 15, 17].

Мета дослідження – аналіз проявів ускладнень у хворих з ішемічними ураженнями кінцівок, що перенесли COVID-19, та спроба відпрацювання алгоритмів діагностики й лікування щодо їх запобігання.

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Ілюстрацією наведеного огляду є клінічні випадки, які вказують на наслідки тяжкого ураження судинної системи в постковідному періоді.

Клінічний випадок 1.

Хворий Ш., 83 роки, госпіталізований 10.11.2020 р. з діагнозом: атеросклероз судин нижніх кінцівок. Тромбоз стегново-підколінного сегмента з ішемією правої нижньої кінцівки 4 ст.

Супутній діагноз: ішемічна хвороба серця: дифузний і постінфарктний (2003) кардіосклероз (імплантація кардіостимулятора, 2005); гіпертонічна хвороба III ст. (ГПМК, 2015). Серцева недостатність ІІБ. Функціональний клас III. Цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований перебіг. Коронавірусна інфекція, фаза реконвалесценції. Залишкові прояви двобічної пневмонії.

Хворий скаржився на біль, набряк правої нижньої кінцівки, зміни забарвлення шкірного покриву – почорніння, наявність рани в ділянці правої стопи. Скарги з'явилися і посилювалися протягом останніх 2 тижнів.

Раніше був терміново госпіталізований за направленням сімейного лікаря в терапевтичне відділення з приводу COVID-19 інфекції, де перебував з 19.10.2020 р. до 29.10.2020 р. При надходженні в терапевтичне відділення стан оцінювався як тяжкий з причини підвищення температури тіла до $38,5^\circ\text{C}$, проявів задишки в стані спокою при сатурації – 80%. При аускультатії легень – жорстке дихання над усією поверхнею з вологими хрипами в нижніх відділах з обох боків. Тони серця приглушені, тахікардія – частота серцевих скорочень (ЧСС) 108 ударів за хвилину, артеріальний тиск (АТ) 160/90. Аналіз на COVID-19 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) № 046*** від 19.10.2020 р. підтвердив наявність COVID-19. Згідно з результатами комп'ютерної томографії встановлена наявність двобічної ниж-

ньочасткової пневмонії з картиною «матового скла» й консолидацією вогнищ інфільтрації. На електрокардіограмі (ЕКГ) від 16.10.2020 р. – гіпертрофія лівого шлуночка, рубцеві зміни міокарда. Показники рутинних лабораторних досліджень без суттєвих змін.

Хворий отримував адекватну терапію, у тому числі дексаметазоном і ривароксабаном. При поступовому поліпшенні стану з нормалізацією температури й сатурацією $\geq 90\%$ пацієнт був переведений на амбулаторний режим лікування з рекомендаціями подальшого прийому ривароксабану 15 мг на добу. Пролягом 3-4-денного амбулаторного лікування з'явилися скарги, пов'язані з проблемою правої нижньої кінцівки, у зв'язку з чим відбулася госпіталізація в хірургічне відділення.

При надходженні в стаціонар загальний стан хворого оцінений як середнього ступеня тяжкості. Шкіра й слизові помірно бліді. У легенях – дихання жорстке, у нижніх відділах ослаблене, хрипів немає. Тони серця глухі, ритмічні, АТ – 150/90 мм рт. ст., ЧСС – 96 уд/хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка й селезінка не збільшені.

Місцевий статус: шкіра в ділянці правої стопи набрякла, гіперемована. Пульсація на артеріях стопи і в стегново-підколінному сегменті не визначається. Ішемічні проби позитивні. За життєвими показаннями необхідна ампутація правої нижньої кінцівки на рівні середньої третини стегна.

При порівнянні показників загального аналізу крові з наведеними у виписному епікризі терапевтичного стаціонару відзначено суттєве зниження рівнів гемоглобіну – з 136 г/л до 92 г/л, еритроцитів – з $4,20 \cdot 10^{12}/л$ до $2,9 \cdot 10^{12}/л$ і тромбоцитів – з $213 \cdot 10^9/л$ до $78 \cdot 10^9/л$ при зростанні рівня лейкоцитів з $7,2 \cdot 10^9/л$ до $16,8 \cdot 10^9/л$, наявності 17% паличкоядерних форм та 75% нейтрофілів. Рівень загального білка був знижений до 64 г/л при зростанні показників креатиніну зі 140 до 227 мкмоль/л, сечовини – до 29,3 ммоль/л, аланінтрансферази – до 197 Од/л. Значно підвищеними були С-реактивний протеїн – 80 мкг/л, феритин – 870 мкг/л, лактатдегідрогеназа – 1200 Од/л, глюкоза крові – 8,2 ммоль/л, загальний холестерин – 8,43 ммоль/л, тригліцериди – 3,83 ммоль/л. У показниках коагулограми були низькими ППТ – 69,4, рівень фібриногену – 1,1 г/л, АЧТЧ становив 26,6 сек. при міжнародному нормалізованому відношенні 1,22.

У передопераційний період призначався альбумін, тіворель, клексан, інсулін.

Хворий прооперований – ампутація правої нижньої кінцівки в середній третині стегна. Результати патолого-гістологічного дослідження (ПГД) ампутованої нижньої кінцівки: дерма та

прилеглі тканини з ознаками хронічного запалення. Помірна нейтрофільна інфільтрація. У судинах мікроциркуляторного русла агрегаційні тромботичні маси без ознак реорганізації. У магістральній артерії: атерокальциноз, гіперплазія інтими, ділянки розшарування інтими.

Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Хворого виписано на 6-у добу для амбулаторного лікування під спостереження сімейного лікаря, призначений клексан 0,2 п/ш 2 рази на добу, тивортин. Стан пацієнта потребував контролю лабораторних показників через 2 тижні з корегуванням подальшої терапії.

Клінічний випадок 2.

Пацієнтка А., 78 років, госпіталізована 29.12.2020 р. з діагнозом: атеросклероз судин нижніх кінцівок. Тромбоз стегново-підколінного сегмента з ішемією правої нижньої кінцівки 4 ст. Супутні діагнози: ІХС: дифузний кардіосклероз. Серцева недостатність ІА. Функціональний клас ІІ.

При надходженні в стаціонар пацієнтка скаржилася на біль, набряклість, почорніння правої стопи. Напередодні пацієнтка перенесла COVID-19 інфекцію. Результат аналізу на COVID-19 методом ПЛР – негативний; методом імуноферментного аналізу визначалися антитіла до COVID-19: IgG – 8,73 ВО/мл, IgM – 0,25 ВО/мл.

Стан пацієнтки погіршився впродовж 2-х тижнів після перенесеної інфекції, у зв'язку з чим вона потрапила до хірургічного відділення іншого лікувального закладу, де проводилась консервативна терапія, у тому числі ривароксабаном 15 мг на добу з приводу ішемії правої нижньої кінцівки 3-4 ст. як ускладнення атеросклеротичного ураження судин нижніх кінцівок. У зв'язку з неефективністю консервативної терапії і прогресуванням ішемії визначена необхідність хірургічного лікування. Стан при надходженні середнього ступеня тяжкості. Шкіра й слизові помірно бліді. При аускультатції легень дихання жорстке, у нижніх відділах ослаблене, хрипів немає. Тони серця глухі, ритмічні, АТ – 150/90 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд/хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка й селезінка не збільшені.

Локальний статус: права нижня кінцівка бліда, стопа до гомілковостопного суглоба чорного кольору. По бічних поверхнях ранові дефекти до 3 см. Краї ран інфільтровані зі значною гіперемією. Пульсація на артеріях правої стопи і в стегново-підколінному сегменті не визначається. Ішемічні проби позитивні.

У загальному аналізі крові встановлено зниження рівня гемоглобіну до 105 г/л, еритроцитів – $3,04 \cdot 10^{12}/л$, тромбоцитів – $85 \cdot 10^9/л$, при

лейкоцитозі – $15,4 \cdot 10^9$ /л, біохімічні показники: загальний білок – 67 г/л. Особливу увагу привертало занадто високі показники D-димеру – 11869 мкг FEO/мл, феритину – 1217 мкг/мл, C-реактивного протеїну – 905 мкг/мл, лактат-дегідрогенази – 1020 Од/л, холестерину – 7,23 ммоль/л, тригліцеридів – 3,06 ммоль/л.

Відзначалися коагуляційні порушення: при підвищеному рівні фібриногену до 5,5 г/л розчинні фібринмономерні комплекси дорівнювали 17 (при референтних значеннях 3,5), що корелювало з високим рівнем D-димеру й низьким рівнем антитромбіну 3 – 3,68%.

Після передопераційної підготовки хвора за абсолютними життєвими показниками прооперована 30.12.2020 р. – проведена ампутація правої нижньої кінцівки на рівні середньої третини стегна.

За результатами ПГД від 12.01.2021 р.:

Артерія: атерокальциноз, гіперплазія інтими, ділянки розшарування інтими. Вена: у прилеглій великій вені пристінковий тромбоз з організацією, вогнищевою проліферацією ендотелію, капіляризацією.

Стопа: некроз шкіри та прилеглих м'яких тканин. По лінії демаркації в дермі явища васкуліту, у клітковині – картина флегмонозного запалення. Дерма нижньої третини гомілки: набряк дерми, периваскулярна лімфогістіоцитарна інфільтрація. У клітковині – дистрофічні зміни.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Хвора виписана на 8-у добу після операції під нагляд сімейного лікаря з рекомендаціями введення клексану 0,2 п/ш 2 рази на добу, контролем коагулограми, рівня феритину, D-димеру, C-реактивного білка з корекцією подальшої терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обидва хворих перенесли COVID-19, що значною мірою зумовило прогресування ішемічних проявів з боку судин нижніх кінцівок у постковідному періоді на фоні системного атеросклерозу. Зміни в білковому й ліпідному складі з інтоксикаційним нашаруванням погіршили функцію нирок, що поглибило ендотоксикоз. Пацієнти приймали ривароксабан 15 мг на добу (лікувальна доза). Обом хворим проведені ампутації уражених кінцівок за абсолютними життєвими показниками. Установлено, що при COVID-19 інфекції, особливо у хворих з ураженням судин, необхідно керуватися рекомендаціями щодо проведення антикоагулянтної терапії препаратами гепарину – вони пригнічують агрегаційні властивості тромбоцитів й

еритроцитів, посилюють ендogenous фібриноліз, зменшують прояви гіповолемії, покращують гемодилуцію, не впливають на функцію нирок. Завдяки ефектам, властивим тільки цій групі препаратів, попереджується розвиток набряків та ішемізація тканин, на відміну від дії ривароксабану на Ха фактор згортання крові з пригніченням внутрішньосудинної коагуляції.

За даними гістологічних досліджень, до гіалінової структури тромбів залучаються білки плазми крові, а також ліпопротеїди. Відомо, що розщеплення останніх відбувається під дією ліпопротеїніпази, що продукуються ендотелієм. Гепарин підвищує активність ліпопротеїніпази, що забезпечує гіполіпідемічний ефект, при зв'язуванні зі стінкою капілярів за допомогою протеогліканових ланцюгів гепарин-сульфату. Саме цей механізм потребує вивчення із ймовірним обґрунтуванням переваг застосування гепарину при COVID-19-асоційованих тромботичних ускладненнях порівняно з антикоагулянтами, що мають інші механізми дії.

Визначення факторів ризику тромбоутворення при тромбофілії потребує особливої уваги, оскільки відсутні рандомізовані дослідження доказовості стосовно терапії антикоагулянтами, як і механізми гепаринорезистентності, тому розробка алгоритмів лікування та попередження коагуляційних порушень є актуальною темою.

ВИСНОВКИ

1. Оскільки механізми тромбоутворення при COVID-19 зумовлені поєднанням імунного запалення та коагулопатії, своєчасне призначення низькомолекулярних гепаринів, як найбільш прийнятної антикоагулянта, є оптимальним для хворих з високим ризиком вірогідності розвитку тромботичних уражень.

2. Доречно розробка алгоритмів призначення низькомолекулярних гепаринів у хворих з ішемічним ураженням кінцівок, зокрема при захворюванні на COVID-19 інфекцію, при комплексному підході до оцінки клініко-лабораторних станів з урахуванням результатів гістологічного дослідження матеріалу ампутуваних кінцівок, особливо ретельно – стану мікроциркуляції.

3. Подальше вивчення клінічних випадків у пацієнтів з тромботичними проявами, у тому числі на амбулаторному етапі, дозволить установити додаткові критерії ризику їх розвитку з відпрацюванням алгоритмів лікування і профілактики.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галстян Г. М. Коагулопатія при COVID-19. *Пульмонологія*. 2020. Т. 30, № 5. С. 645-657. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
2. Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / Н. В. Чеботарева и др. *Гематология и трансфузиология*. 2020. Т. 65, № 4. С. 473-482. DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>
3. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19 / В. Zhang, et al. *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, No. 7. P. e0235458. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>
4. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 170-172. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID19 / M. Levi et al. *Lancet Haematol*. 2020. Vol. 7, No. 6. P. 438-440. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
7. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 507-513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / M. Delcroix et al. *Eur. Respiratory Journal*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
9. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry / A. Strangfeld et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Published 2021. 27 Jan. P. 1-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>
10. Insights into the recent 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 in light of past human coronavirus outbreaks / H. M. Ashour et al. *Pathogens*. 2020. Vol. 9, No. 3. P. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>
11. Is the neutrophil a “prima donna” in the procoagulant process during sepsis? / T. Iba, et al. *Crit. Care*. 2014. Vol. 18, No. 4. P. 230. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc13983>
12. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil et al. *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, No. 5. P. 1023-1026. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
13. Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J. Tromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, No. 6. P. 1511-1513. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14818>
14. New COVID-19 HOPE clinical trial recommendations introduced today may reduce or eliminate mechanical ventilation for coronavirus patients. BioSpace. 2020. 30 Mar. URL: <https://www.biospace.com/article/releases/new-covid-19-hope-clinical-trial-recommendations-introduced-today-may-reduce-or-eliminate-mechanical-ventilation-for-coronavirus-patients/?keywords=new+covid+19+hope+clinical+trial+recommendations+introduced+today+may+reduce+or+eliminate+mechanical+ventilation+for+coronavirus+patients>
15. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu et al. *JAMA Internal Medicine*. 2020. Vol. 180, No. 7. P. 934. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

REFERENCES

1. Galstyan GM. [Coagulopathy in COVID-19]. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):645-57. Russian. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
2. Chebotareva NV, Berns AS, Lebedeva MV, Moiseev SV. [Clinical impact of plasma haemostasis disorders and their correction in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(4):473-82. Russian. doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>
3. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0235458. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>
4. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
6. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):438-40. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
8. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary

Hypertension. *European Respiratory Journal*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>

9. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Published Online First: 27 January 2021. 2021;0:1-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>

10. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman M, et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):1-15. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186>

11. Iba T, Miki T, Hashiguchi N, et al. Is the neutrophil a “prima donna” in the procoagulant process during sepsis? *Crit. Care*. 2014;18(4):230. doi: <https://doi.org/10.1186/cc13983>

12. 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: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

13. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J. Tromb. Haemost.* 2020;18(6):1511-13.

doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14818>

14. New COVID-19 HOPE clinical trial recommendations introduced today may reduce or eliminate mechanical ventilation for coronavirus patients. *BioSpace*. 2020 Mar 30.

URL: <https://www.biospace.com/article/releases/new-covid-19-hope-clinical-trial-recommendations-introduced-today-may-reduce-or-eliminate-mechanical-ventilation-for-coronaviruspatients/?keywords=new-covid+19+hope+clinical+trial+recommendations+introduced+today+may+reduce+or+eliminate+mechanical+ventilation+for+coronavirus+patients>

15. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934.

doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

Стаття надійшла до редакції
23.02.2021

