



Клинический случай поражения периферических сосудов с развитием некроза кожи стоп и кистей у пациента с COVID-19

Шикина Е. А.¹, Земляной А. Б.¹, Казубова Е. А.¹, Уржумова Т. В.¹, Крылова Н. П.¹, Арабидзе Г. Г.²

В представленном клиническом случае у пациентки П., 1984 года рождения (36 лет), находившейся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении, развилась тромботическая микроангиопатия и сепсис-ассоциированная новая коронавирусная инфекция (COVID-19). При обследовании в отделении выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготный полиморфизм в гене коагуляционного фактора 5 (фактор Лейдена). Сетчатое ливедо. Из анамнеза известно, что в октябре 2020г подтвержден диагноз COVID-19, с развитием двустороннего пневмонита по компьютерной томографии грудной клетки. При осмотре диагностирована сухая гангрена 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти, 2, 3, 4, 5-х пальцев правой и левой стоп. Некроз кончика носа. Проведено оперативное лечение с ампутацией пораженных пальцев и дистальных отделов стоп, комбинированная аутодермопластика с хорошим эффектом.

Ключевые слова: COVID-19, тромботическая микроангиопатия, тромбоз, гангрена, коагулопатия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД Российской Федерации, Москва;
²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Шикина Е. А. — к.м.н., начальник ревматологического отделения, ORCID: 0000-0003-2801-8774, Земляной А. Б. — д.м.н., профессор, врач-хирург отде-

ления гнойной хирургии, ORCID: 0000-0002-5438-0075, Казубова Е. А. — врач-ревматолог ревматологического отделения, ORCID: 0000-0003-4146-2650, Уржумова Т. В. — к.м.н., зам. начальника ревматологического отделения, ORCID: 0000-0002-1218-4842, Крылова Н. П. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6679-6385, Арабидзе Г. Г.* — д.м.н., зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0003-3370-3506.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arabidze@mail.ru

КТ — компьютерная томография, ТФ — тканевый фактор, ЭК — эндотелиальные клетки, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 05.03.2022

Рецензия получена 11.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Шикина Е. А., Земляной А. Б., Казубова Е. А., Уржумова Т. В., Крылова Н. П., Арабидзе Г. Г. Клинический случай поражения периферических сосудов с развитием некроза кожи стоп и кистей у пациента с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4928. doi:10.15829/1560-4071-2022-4928. EDN JUMNMR

Peripheral vascular lesions with the development of hand and foot skin necrosis in a patient with COVID-19: a case report

Shikina E. A.¹, Zemlyanoy A. B.¹, Kazubova E. A.¹, Urzhumova T. V.¹, Krylova N. P.¹, Arabidze G. G.²

In the presented case report, 36-year-old female patient, who was hospitalized in the rheumatology department, developed thrombotic microangiopathy and sepsis-related coronavirus disease 2019 (COVID-19). In the department, hereditary thrombophilia was revealed: heterozygous polymorphism in the coagulation factor 5 gene (Factor V Leiden). Livedo reticularis. It is known that in October 2020, the patient had COVID-19 with bilateral pneumonitis on chest computed tomography. On examination, dry gangrene of 1, 2, 4, 5 fingers of the right hand, 2 finger of the left hand, as well as 2, 3, 4, 5 fingers of the right and left feet were diagnosed. Necrosis of the nasal tip. Surgery was performed with amputation of the affected fingers and distal feet with autodermplasty.

Keywords: COVID-19, thrombotic microangiopathy, thrombosis, gangrene, coagulopathy.

Relationships and Activities: none.

¹Central Clinical Hospital of the Russian Ministry of Internal Affairs, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Shikina E. A. ORCID: 0000-0003-2801-8774, Zemlyanoy A. B. ORCID: 0000-0002-5438-0075, Kazubova E. A. ORCID: 0000-0003-4146-2650, Urzhumova T. V. ORCID: 0000-0002-1218-4842, Krylova N. P. ORCID: 0000-0002-6679-6385, Arabidze G. G.* ORCID: 0000-0003-3370-3506.

*Corresponding author: arabidze@mail.ru

Received: 05.03.2022 **Revision Received:** 11.03.2022 **Accepted:** 14.03.2022

For citation: Shikina E. A., Zemlyanoy A. B., Kazubova E. A., Urzhumova T. V., Krylova N. P., Arabidze G. G. Peripheral vascular lesions with the development of hand and foot skin necrosis in a patient with COVID-19: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4928. doi:10.15829/1560-4071-2022-4928. EDN JUMNMR

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, достигла масштабов пандемии после первого зарегистрированного случая в Ухане, Китай [1]. Число случаев смерти превысило 2 млн во всем мире, при этом только в США в 2020г было зарегистрировано >400

тыс. случаев смерти, и, к сожалению, это число, по всей видимости, только возрастет. Уровень летальности COVID-19 зависит от многих факторов и колеблется от 0,3 смертей на 1 тыс. случаев до 304,9 смертей на 1 тыс. случаев у пациентов в возрасте 5-17 лет и ≥85 лет в США, соответственно. Среди пациентов,

госпитализированных в реанимацию, число погибших достигает 40%. SARS-CoV-2 очень заразен и распространяется преимущественно воздушно-капельным путем. Клинические проявления разнообразны, начиная от бессимптомной инфекции до полиорганной недостаточности и смерти. Большинство пациентов с симптомами жалуются на гриппоподобное заболевание, состоящее из лихорадки, кашля, заложенности носа, утомляемости и миалгии. У небольшого процента пациентов развиваются более серьезные симптомы, затрагивающие несколько систем и органов. Рефрактерный тромбоз, тромботическая микроангиопатия, инсульт, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность и инфаркт миокарда — хорошо описанные осложнения COVID-19, но возникают у меньшинства пациентов. COVID-19-ассоциированная коагулопатия является особенностью COVID-19, что и может привести к различным тромботическим осложнениям и смерти.

У многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются нарушения свертываемости крови, а у значительной части пациентов развиваются венозные и артериальные тромбозмболические осложнения [2, 3].

Вирус поражает эндотелий сосудов [4] с развитием протромботического заболевания, поскольку инфекция стимулирует синтез и поверхностную экспрессию тканевого фактора (ТФ) в эндотелиальных клетках (ЭК). ТФ является наиболее мощным прокоагулянтным веществом в организме: он инициирует реакцию протромбинового времени и, *in vivo*, он образует комплекс с фактором VIIa, катализируя протеолитическую активацию фактора X, что в конечном итоге приводит к отложению фибрина в сосудах с низким кровотоком, таких как капилляры и вены. Вирус активирует альтернативную систему комплемента [5], что приводит к отложению комплемента на клетках крови и ЭК, а это приводит к активации лейкоцитов и повреждению ЭК. Активированные лейкоциты связываются и активируют ЭК, а мембран-атакующий комплекс комплемента повреждает ЭК. В обоих случаях ответ ЭК — экспрессия ТФ. Роль системы комплемента в патогенезе COVID-19 предполагалась на основании сходства с клиническими проявлениями и результатами аутопсии, наблюдаемыми при тромботических микроангиопатиях: пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичном гемолитическом уремическом синдроме и катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в котором альтернативный путь активации играет ключевую роль [6, 7]. Вирус также стимулирует системный воспалительный цитокиновый шторм, который напрямую влияет на ЭК, поскольку воспалительные цитокины, связывающиеся с их рецепторами на ЭК, стимулируют синтез и поверхностную экспрессию ТФ. Обширное

повреждение эндотелия сосудов и активация тромбоцитов цитокиновым штормом приводят к дисфункции свертывания крови, тромбозу и тромбоэмболии. С другой стороны, чрезмерная активация Т-лимфоцитов ускоряет истощение иммунных клеток, снижает количество лимфоцитов и создает риск сопутствующей инфекции, что, в свою очередь, может усугубить нарушение коагуляции [8].

Клинический случай

19.11.2020г в отделение ревматологии ФКУЗ ГКГ МВД России поступила пациентка П., 1984 г. р., с жалобами на почернение пальцев кистей и стоп; боль, онемение и покалывание в кистях, стопах; наличие фиолетовых пятен, рубчиков на коже кистей, стоп; боль, припухание, покраснение и тугоподвижность в пальцах правой кисти; эпизоды субфебрильной температуры тела до 37,2° С.

При активном расспросе выяснилось, что сама считает себя больной с 03.10.2020г, когда на фоне полного благополучия появилась тошнота к которой на следующий день присоединился жидкий стул до 5 раз в сутки без примеси крови и слизи, появилось повышение температуры тела до 39,5° С, снижение артериального давления до 60/- мм рт.ст., онемение, покалывание кистей, стоп. Данное состояние связала с отравлением (принимала в пищу рыбные консервы).

04.10.2020г доставлена в ОГБУЗ БОКБ им. Святителя Иосифа по месту жительства, где находилась на лечении до 30.10.2020г с диагнозом: Пневмококковый сепсис, молниеносное течение. Бактериальный эндокардит с поражением митрального клапана, абсцесс корня аорты, регресс на фоне антибиотикотерапии. Геморрагический васкулит. Некрозы концевых фаланг 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, фаланги 2-го пальца левой кисти, пальцев ног. Некроз кончика носа. На этапе поступления в стационар обращали на себя внимание не только картина инфекционно-токсического шока, но и потемнения пальцев кистей, стоп, кончика носа при отсутствии болевого синдрома, сливные геморрагические пятна на переносице, щеках с последующим образованием корок. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до $36,0 \times 10^9/\text{л}$, по данным полимеразной цепной реакции крови был выделен *Streptococcus pneumoniae*. Для исключения легочной патологии 17.10.2020г выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, на которой выявлен двусторонний пневмонит (уплотнения по типу “матового стекла” в S6 справа до 12×25 мм, S9 справа 15×12 мм, слева на границе S6-S8 18×11 мм с регрессом на мультиспиральной компьютерной томографии от 20.10.2020г. Также в анамнезе умеренная легочная гипертензия (38-40 мм рт.ст.), миозит (повышение креатинфосфокиназы до 1826,3



Рис. 1. На 45-е сут. от начала заболевания (1-е сут. при поступлении). Вид левой стопы.



Рис. 2. На 45-е сут. от начала заболевания (1-е сут. при поступлении). Вид левой стопы при поступлении.



Рис. 3. На 45-е сут. от начала заболевания (1-е сут. при поступлении). Вид кистей при поступлении.

ЕД/л, миоглобин 1053,2 мкг/л), реактивный гепатит (аспартатаминотрансфераза 76,8 ЕД/л, аланинаминотрансфераза до 69,4 ЕД/л), остеоартрит проксимальной фаланги 3-го пальца правой кисти. Тромбоцитопения до $20-34 \times 10^9/\text{л}$. Анемия.

На фоне лечения нормализовалась температура тела, улучшились лабораторные показатели, мазок из ротоглотки и носоглотки на COVID-19 от 17.10.2020г — отрицательный, но в связи с сохраняющимися некрозами пальцев кистей, стоп была госпитализирована в ревматологическое отделение ФКУЗ ГКГ МВД России для уточнения диагноза, выработки дальнейшей тактики лечения.

При поступлении в ревматологическое отделение состояние средней степени тяжести. Дыхание через нос, свободное. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 78 в 1 мин. Артериальное давление 100/80 мм рт.ст. Язык — влажный, слегка обложен по спинке белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, ориентиры по Курлову $9 \times 8 \times 7$ см, край печени закругленный, безболезненный, поверхность гладкая. Дизурии нет.

При осмотре диагностирован сухой некроз (гангрена) 1, 2, 4, 5-го пальцев правой кисти на уровне ногтевых и средних фаланг, сухая гангрена ногтевой и средней фаланг 2-го пальца левой кисти, сухая гангрена 2-5-го пальцев правой стопы, сухая гангрена 1-5-го пальцев левой стопы с переходом на стопу до уровня основания плюсневых костей. Некрозы сухие, черного цвета, пальцы кистей и стоп мумифицированы, истончены. Температура тела до $36,6^\circ\text{C}$, гемодинамически стабильна (рис. 1-3).

При обследовании выявлен повышенный Д-димер 2898 нг/мл от 20.11.2020г, в анализе крови на антитела к SARS-CoV-2 от 20.11.2020: SARS-CoV-2 IgM (ИФА БЕСТ) положительно, КП=5,4; SARS-CoV-2 IgG (ИФА БЕСТ) положительно, КП=13,5.

На КТ органов грудной клетки от 19.11.2020г: в S6 правого легкого парамедиастинально отмечается фокус слабоинтенсивного уплотнения паренхимы по типу матового стекла. На границе S6/S9 левого легкого участок линейного уплотнения паренхимы не более 15 мм.

Проводимое стационарное лечение включало: Омепразол 20 мг $\times$ 2 р.д. (утро, вечер); Ацетилсалициловая кислота 50 мг (вечер); Фраксипарин 0,3 п/к $\times$ 2 р.д.; Актотегин 400 мг в/в капельно; Октолипен 600 мг в/в капельно; Иломедин 20 мкг/мл 1,0 мл на 250 мл NaCl 0,9% в/в капельно; ГБО № 10.

В процессе обследования были исключены менингококковая инфекция, системные заболевания соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системный васкулит, узелковый полиартериит).

Учитывая выраженность тромботических изменений, способствовавших развитию тяжёлых изменений в виде сухой гангрены кистей и стоп, пациентка консультирована гематологом. В молекулярно-генетическом анализе полиморфизма генов свертывающей системы крови от 24.11.2020г выявлена мутация в генах коагуляционного фактора 5 (фактора Лейдена) G/A.

В результате обследования сформулирован окончательный **диагноз основного заболевания**: “Тромбо-

тическая ангиопатия, COVID-19, сепсис-ассоциированная. Наследственная тромбофилия: Гетерозиготный полиморфизм в гене коагуляционного фактора 5 (фактор Лейдена). COVID-19-ассоциированная коагулопатия с формированием сетчатого ливедо и акральных некрозов. Перенесенный COVID-19 в октябре 2020г, разрешение с двусторонним пневмонитом. Перенесенный пневмококковый сепсис. Оклюзивный тромбоз *v. basilica* справа в анамнезе”.

Осложнение основного заболевания. Сухая гангрена 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти, 2, 3, 4, 5-х пальцев правой и левой стоп. Некроз кончика носа.

Клинический анализ крови 20.11.2020: лейкоц. $5,74 \cdot 10^9/\text{мл}$ (N 4,0–9,0), эр $3,67 \cdot 10^9/\text{мл}$ (N 3,9–5,3), Hb 109 г/л (N 120–170), Ht 36,6% (N 36–48), тромб. $273 \cdot 10^9/\text{мл}$ (N 150–380), нейтр. 51,2 (N 40–74), п/я 2%, (N 1–5), лимф. 33,1% (N 18–42), моно 10,9% (N 2,0–11,0), эоз 1,4% (N 0,5–5,0), базо 0,4% (N 0–1,0), СОЭ 31 мм/ч.

Ревмопробы 20.11.2020: СРБ 4,33 мг/л (N до 3), ревматоидный фактор $<8,38$ МЕ/мл (N до 15), Антистрептолизин 0 — 34,3 (N <200 МЕ/мл), АС ДНКа В — 92,8 (N <200 МЕ/мл), Антитела к нативной ДНК — отрицательно;

от 07.12.2020: СРБ 0,376 мг/л.

Коагулограмма 20.11.2020: АЧТВ 29 сек (26–40), ПТИ 95%, МНО 1,0, фибриноген 3,1 г/л (1,75–3,5 г/л), тромбиновое время 14 (14–21 сек), антитромбин-3 — 78 (75–125%), Д-димер 2898 (N до 555 мкг/л).

Анализ крови на иммуноглобулины 20.11.2020: IgG: 23,1 г/л (N 7,0–16,0), IgM — 0,729 (N 0,4–2,3), IgA — 7,32 (N 0,7–4,0), IgE $<17,8$ МЕ/мл (N <100).

Анализ крови на криоглобулины 24.11.2020: отрицательно.

Иммуноблот 24.11.2020: SSA/Ro-52 +, Jo-1 отрицательно, Sm отрицательно, RNP/Sm отрицательно, RoSS-A +++, LaSS-B отрицательно, PM-Scl отрицательно, PCNA отрицательно, CENT-B отрицательно, dsDNA отрицательно, Histones отрицательно, Nucleosomes отрицательно, Rib.P-protein отрицательно, AMA-M2 отрицательно, Scl-70 отрицательно.

Анализ крови на АНФ (Нер-2) 24.11.2020: 1:160.

Анализ крови на ANCA p,c 24.11.2020: $<1:40$.

Антядерные АТ (ANA) колич. 24.11.2020: 4,01 ЕД/мл (N <1 — отрицательный; 1,0 — 1,2 — серая зона; $>1,2$ — положительный).

АТ к 2-спиральной ДНК колич. 24.01.2020: 7,38 МЕ/мл (N <25 МЕ/мл).

Анализ крови на Волчаночный антикоагулянт 24.11.2020: 0,76 (N $<1,2$ — отрицательно, $>1,2$ — положительно).

Анализ крови на АТ к кардиолипину — IgA/IgM/IgG 24.11.2020: 3,69 (N <10 Ед/мл).

Анализ крови на АТ к бета-2-гликопротеину — IgA/IgM/IgG 24.11.2020: 3,95 (N <10 Ед/мл).

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов свертывающей системы крови 24.11.2020: выявил мутации в генотипе пациентки гомозиготного (присутствует в каждом из аллелей пары) варианта в гене коагуляционного фактора 12 и гетерозиготных (присутствуют только в одном аллеле пары) вариантов в генах коагуляционного фактора 5 (фактора Лейдена), ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, фибриногена, метионин-синтетазы редуктазы, коагуляционного фактора 12 и коагуляционного фактора 13.

Анализ крови на C3-C4 компоненты комплемента 24.11.2020: C3 компонент комплемента — 1,22 г/л (N 0,90–1,80 г/л); C4 компонент комплемента 0,20 г/л (N 0,10–0,40 г/л).

Анализ крови на пресепсин 20.11.2020: $<0,5$ нг/мл.

МРТ головного мозга 02.12.2020: МР-картина единичных очагов неясного генеза (последствия перенесенного сепсиса, васкулита? демиелинизации?), без признаков нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера.

УЗДГ артерий верхних конечностей 27.11.2020: На уровне поверхностной ладонной дуги, а также на уровне общих ладонных пальцевых артерий и собственных пальцевых артерий на правой и левой в/к кровотоки симметричные, но магистрально-измененные, как в проекции неизмененных пальцев, так и в проекции измененных фаланг — как проявление функционального ангиоспазма (в норме должен быть магистральный). При этом на левой кисти в проекции общих и собственных пальцевых артерий в проекции неизмененных пальцев кровотоки резко снижены, выражено “спазмированного” вида, низкоскоростной, магистральный, как проявление выраженной спастической реакции (ангиоспазм). На правой кисти кровотоки более скомпенсированы по скоростям (отмечается разница температуры кожи — левая ладонь более прохладная).

УЗДГ аорты и ее ветвей, артерий нижних конечностей 01.12.2020

Сосуды проходимы, комплекс интима-медиа не изменен. При этом кровотоки по артериям нижних конечностей магистральный до уровня средней трети голени с двух сторон, где кровотоки меняются с магистрального на магистрально-измененный по ПББА и ЗББА, за счет ангиоспазма, вероятно, функционального характера. Ниже, на уровне артерий тыла стопы, в зонах доступных для исследований, в частности, на левой нижней конечности, кровотоки резко снижены до 15 мм в сек, магистрально-измененного характера с резко уменьшенным по диаметру сосудом (левая стопа более выражено изменена в связи с некрозом сухой гангреной стопы). На правой стопе кровотоки в зоне доступной для исследования магистрально-измененные, с хорошими скоростными характеристиками и с ЛСК = 40 см в сек.



Рис. 4. На 14-е сут. после операции (22.12.20). Вид ран стоп.



Рис. 5. На 12-е сут. после операции (16.12.20). Вид кистей.



Рис. 6. На 14-е сут. после операции 21.01.21. Вид правой стопы.



Рис. 7. На 8-е сут. после операции 20.02.21. Вид левой стопы.

УЗДГ вен нижних конечностей 01.12.2020: Сосуды в зонах доступных для визуализации, а также подкожные вены проходимы, сжимаемы, признаков тромботического поражения нет. По сосудам портальной системы и притокам нижней полой вены, а именно, по почечным венам, данных за нарушение венозного кровотока нет.

УЗДГ вен верхних конечностей 27.11.2020: При исследовании глубоких и подкожных вен верхних конечностей данных за тромботическое поражение не получено. Сосуды сжимаемы и проходимы. Ранее тромбированная медиальная подкожная вена в данном исследовании реканализирована.

УЗДГ магистральных артерий головы от 25.11.2020: Заключение: Гемодинамически значимых изменений не выявлено.

Гистологическое исследование некротических тканей пальцев левой и правой кисти, дистальных отделов стоп от 16.12.2020: В исследуемых участках 2 пальца левой кисти, 1, 2, 4 и 5 пальцев правой кисти морфологическая картина сухой гангрены. В исследуемых участках правой и левой стопы морфологическая картина сухой гангрены.

Выполнены операции:

16.12.2020. Ампутация 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти по линии демаркации на уровне головок пястных костей. Дистальная ампутация обеих стоп на уровне среднего отдела.

22.12.2020. Повторная хирургическая обработка некротических ран культей обеих стоп (рис. 4, 5).

- Комбинированная аутодермопластика ран правой стопы от 21.01.21.

- Комбинированная аутодермопластика раны культи левой стопы от 20.02.21 (рис. 6, 7).

Послеоперационные раны культей пальцев обеих кистей зажили первичным натяжением. Рана культи правой и левой стоп — полное приживление трансплантатов.

Результат лечения. Гнойно-воспалительный процесс купирован. После этапных операций п/о раны культей пальцев кистей зажили первичным натяжением; гранулирующие раны обеих стоп после операций аутодермопластики эпителизовались. Пациентка выписывается в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения хирургом (травматологом-ортопедом), терапевтом, эндокри-

нологом, ЛОР, офтальмологом, стоматологом, дерматологом поликлиники по месту жительства.

Обсуждение

Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, характеризуется легкой тромбоцитопенией, незначительным удлинением протромбинового времени, высоким уровнем D-димера и повышенным уровнем фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда. Уровни D-димера, продукта распада сшитого фибрина, коррелируют с тяжестью заболевания и предсказывают риск тромбоза, потребность в искусственной вентиляции легких и смертность [9–11]. Неэффективная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту смертности от COVID-19. Она может быть связана с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт.

Изначально COVID-19 не связывали с возможностью тромбоза, однако при проведении ультразвуковых исследований почти у 60% пациентов были обнаружены тромбы в сосудах легких. При дальнейших исследованиях была установлена прямая связь между тромбозами и COVID-19 [9]. Это существенно изменило тактику лечения больных новой коронавирусной инфекцией. Использование достаточно высоких доз антикоагулянтных препаратов под постоянным контролем уровня свертываемости крови показали весьма позитивные результаты. После приема антикоагулянта смертность снизилась с 39,12% до 3,85%. Лечение антикоагулянтными препаратами также оказывало положительное влияние на функции почек и печени. Все же повышенная свертываемость крови является в основном проблемой у тяжелых больных, применение антикоагулянтов значительно снижает летальность [10, 11].

COVID-19-ассоциированный некроз конечностей — редкое, но тяжелое осложнение. Ливедоидные изменения являются одними из наименее распространенных кожных проявлений, о которых сообщалось во время пандемии COVID-19. Только 6–7,7% пациентов с подтвержденным COVID-19 имели некрозы различной степени. Наиболее тяжелое осложнение COVID-19 акральные некротические поражения. Патогенез их развития требует отдельного глубокого изучения. Наиболее вероятная причина, это артериальный и микроциркуляторный коагулопатический тромбоз [12]. В 2020г сходные данные по клиническому наблюдению были опубликованы несколькими авторами в британском журнале [13]. Было сообщено о трех пациентах без предшествующего анамнеза окклюзий периферических артерий, госпитализированных по поводу тяжелой формы COVID-19 с острой ишемией конечностей и бедрен-

но-подколенной окклюзией, связанной с внутриаортальным тромбом. В резецированных сегментах артерии выявлены воспалительные инфильтраты и эндотелиальная пролиферация по всей стенке артерии. В первом случае у 63-летней женщины ангиограмма подтвердила подколенную окклюзию с нарушением кровоснабжения стопы. Ампутация выше колена была выполнена после безуспешного эндоваскулярного лечения с проведением механической чрескожной тромбэктомии подколенной артерии, тромболитической терапии и баллонной ангиопластики. Выявлен окклюзионный тромбоз с эндотелиальной пролиферацией как в тромбах, так и во всех слоях сосудистой стенки, также миофибробластную пролиферацию интимы и отложение коллагена в интимае. Воспалительная инфильтрация полиморфно-ядерных клеток и макрофагов была выявлена также в интимае. В тромбе наблюдались микроабсцессы полиморфноядерных клеток, гистиоцитарные агрегаты с эпителиоидной морфологией и многоядерные гигантские клетки.

Второй случай представлен у женщины 74 лет, поступившей по поводу пневмонии и критических признаков острой ишемии нижних конечностей. КТ-ангиография показала частичный тромбоз грудной аорты, преокклюзионный тромбоз общих подвздошных/гипогастральных артерий и бедренно-подколенную окклюзию с интактной дистальной передней большеберцовой артерией. Проводилась антикоагулянтная терапия в максимальной дозировке низкомолекулярного гепарина. Полный лизис тромба подвздошных артерий наблюдался через 3 нед. с сохранением окклюзии бедренно-подколенной артерии. Пациентке было проведено бедренно-тибиальное шунтирование аутовеной в связи с клиническим ухудшением в виде ишемических язв на правой стопе. Патоморфологическое исследование показало аналогичные данные с развитием организованного окклюзионного тромбоза и очаговой эндотелиальной пролиферацией с инфильтрацией Т-лимфоцитов.

В третьем случае у 72-летней женщины, обратившейся за помощью по поводу лихорадки, одышки и с признаками артериальной ишемии левой конечности, ангио-КТ показала обширную двустороннюю пневмонию, частичный тромбоз просвета аорты и обширный тромбоз подколенной артерии с интактными дистальными сосудами. Введение полной дозы низкомолекулярного гепарина дало хороший клинический ответ. Операции не потребовалось. Во всех представленных случаях отсутствовали лабораторные данные в период течения заболевания, нет данных и о возможных наследственных и генетических мутациях, связанных с тромбофилией.

Torrealba JJ, et al. в свое время сообщали о значительно худшем исходе для пациентов с перифе-

рическим тромбозом с диагностированными нарушениями гиперкоагуляции [14]. В другом исследовании, опубликованном авторами из Италии [15], представлены данные наблюдения за 20 пациентами (18 мужчинами и 2 женщинами) с острой ишемией конечностей на фоне диагностированной инфекции COVID-19, в возрасте 75 ± 9 лет (от 62 до 95 лет). Оперативное лечение проведено 17 пациентам (85%). Реваскуляризация прошла успешно у 12 из 17 (70,6%) пациентов. Трём пациентам (15%) реваскуляризация не выполнялась. У этих пациентов была тяжёлая пневмония, связанная с COVID-19, и вмешательство не проводилось ввиду их тяжёлого состояния (среднее давление PO_2 47 мм рт.ст.; средний балл SVS 8,3; III стадия по Резерфорду (у 2 пациентов)). В целом возможность сохранить конечность была достигнута у 14 из 15 пациентов (93,3%). Высокая ампутация потребовалась одному пациенту, 81-летнему мужчине, который был переведен в данное учреждение через 450 мин после появления симптомов и у которого попытка реваскуляризации оказалась безуспешной. Ни один пациент, получавший внутривенный гепарин, не нуждался в повторном оперативном вмешательстве. Из 20 пациентов 8 (40%) скончались в больнице. Умершие пациенты были значительно старше (81 ± 10 лет vs 71 ± 5 лет; $P=0,008$) выживших. Использование непрерывной послеоперационной системной инфузии гепарина было значимо связано с выживаемостью пациентов (0% vs 57,1%; $P=0,042$).

Литература/References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:727-33. doi:10.1056/NEJMoa20010171.
2. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817.
3. Thachil J, Wada H, 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.
4. Al-Samkari H, Leaf RSK, Dziki WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. doi:10.1182/blood.2020006520.
5. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-9. doi:10.1182/blood.2020008248.
6. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight.* 2020;5(15):e140711. doi:10.1172/jci.insight.140711.
7. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-6. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
8. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(7):407-20. doi:10.1038/nri.2017.36.
9. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2033-44. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314514.
10. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv.* 2021;5(3):756-9. doi:10.1182/bloodadvances.2020003968.
11. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;5(1):132-41. doi:10.1002/rth2.12462.
12. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71-7. doi:10.1111/bjd.19163.
13. Gonzalez Cañas E, Gimenez Gaibar A, Rodriguez Lorenzo L, et al. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. *Br J Surg.* 2020;107(10):e444-e445. doi:10.1002/bjs.11904.
14. Torrealba JL, Osman M, Kelso R. Hypercoagulability predicts worse outcomes in young patients undergoing lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):175-80. doi:10.1016/j.jvs.2018.09.062.
15. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg.* 2020;72(6):1864-72. doi:10.1016/j.jvs.2020.04.483.
16. Piffaretti G, Angrisano A, Franchin M, et al. Risk factors analysis of thromboembolism for acute thromboembolic lower extremity ischemia in native arteries. *J Cardiovasc Surg.* 2018;59:810-6. doi:10.23736/S0021-9509.16.09673-7.

Авторы полагают, что пациенты с положительным результатом теста на COVID-19 испытывают состояние гиперкоагуляции, которое может увеличить частоту и распространение первичной артериальной окклюзии. По данным авторов успешная реваскуляризация была разочаровывающе низкой у пациентов с COVID-19 по сравнению с ранее описанными наблюдениями [16].

Авторы также оценили как значительно большее количество пациентов с первичной острой периферической окклюзией по сравнению с тем же периодом 2019г до COVID-19.

Таким образом, в патогенезе осложнений COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоэмболов, т.к. тромбоэмболия легочной артерии также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях.

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