

Тромбоутворення у пацієнта з протезованим клапаном після перенесеної COVID-19 інфекції: клінічний випадок

Л. В. Распутіна¹A,B,E,F, Д. В. Діденко¹*B,C,D

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова: протезований клапан, тромбоз, COVID-19, гіперкоагуляція, аортальна недостатність, серцева недостатність.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 434-440

*E-mail: larchyk@gmail.com

Відомим і небезпечним ускладненням COVID-19-інфекції є розвиток гіперкоагуляції, що призводить до тромбозів різної локалізації. Тому проблему антикоагулянтної терапії широко вивчали протягом перших місяців пандемії, й вона досі залишається актуальною. Разом із тим, супутня кардіальна патологія асоційована з тяжчим перебігом COVID-19, вищими ризиками ускладнень і смертності, а особливої уваги потребують пацієнти, котрі перенесли кардіохірургічні втручання. Особи, які мають протезовані металеві клапани серця, повинні постійно отримувати антикоагулянтну терапію. Втім, у фаховій літературі описано випадки внутрішньосерцевих тромботичних ускладнень і на фоні приймання цих препаратів при інфікуванні COVID-19. Досі не здійснили рандомізованих досліджень з цієї проблематики, описано лише окремі клінічні випадки.

Мета роботи – описати клінічний випадок тромбозу верхівки лівого шлуночка на фоні інфікування COVID-19 у пацієнта з протезованим аортальним клапаном, котрий отримував адекватну варфаринотерапію; порівняти тактику ведення пацієнта та результат терапії з іншими клінічними випадками.

Матеріали і методи. Протягом 2 років під спостереженням перебував пацієнт після протезування аортального клапана. Під час візитів виконували загальноклінічне, лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, глюкоза крові, сечовина, креатинін, білірубін, МНВ, NT-proBNP), ехокардіографію.

Результати. Пацієнт із вродженою вадою серця, станом після протезування аортального клапана, анулопластики мітрального та трикуспідального клапанів, ушивання вухка лівого передсердя (15.03.2022 р.) з приводу двостулкового аортального клапана, комбінованої аортальної вади з перевагою недостатності III–IV ст., вторинною артеріальною гіпертензією III ст. СН ІІА ІІІ ФК, стадія С, зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, двокамерним електродкардіостимулятором із приводу повної АВ-блокади, пароксизмальною формою тріпотіння передсердь звернувся до кардіолога через наростання задихки та слабкості через місяць після перенесеної інфекції COVID-19 середньотяжкого перебігу. Пацієнт отримував бісопролол 5 мг, аміодарон 200 мг, спіронолактон 50 мг, периндоприл 8 мг, варфарин 5 мг; МНО ретельно контролюване, під час звернення – 3,7. Під час ехокардіографії виявлено тромб верхівки лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) з 46 % до 38 %. До лікування додано аспірин 75 мг/добу, торасемід 10 мг/добу, дапагліфлозин 10 мг/добу, призначено метаболічну терапію. Через 1 місяць стан пацієнта покращився, тромбу в порожнині лівого шлуночка не виявлено, ФВ ЛШ зросла до 46 %.

Висновки. Наведений випадок порушує проблему ретельного контролю стану серцево-судинної системи у пацієнтів із протезованими клапанами під час та після захворювання на COVID-19, оскільки симптоми тромбозу порожнин серця чи клапанів, наростання серцевої недостатності можуть бути помилково визначені як ознаки вірусної інфекції чи дихальної недостатності.

Keywords: prosthetic valve, thrombosis, COVID-19, hypercoagulation, aortic insufficiency, heart failure.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):434-440

Prosthetic valve thrombosis in a patient secondary to COVID-19: a case report

L. V. Rasputina, D. V. Didenko

A well-known and dangerous complication of COVID-19 infection is the development of hypercoagulation, which leads to thrombosis of various localization. Therefore, the problem of anticoagulant therapy was widely discussed during the first months of the pandemic and continues to be relevant. At the same time, concomitant cardiac pathology is associated with a more severe course of COVID-19 and higher risks of complications and mortality. Therefore, patients who underwent cardiac surgery require special attention. Individuals with prosthetic metal heart valves must constantly receive anticoagulant therapy, however, the literature describes cases of intracardiac thrombotic complications despite anticoagulation during COVID-19 infection. Currently, there are no randomized studies on this issue, and only individual clinical cases provide this information.

The aim of the work was to describe a clinical case of thrombosis at the left ventricular apex during COVID-19 infection in a patient with a prosthetic aortic valve who received adequate warfarin therapy and to compare the tactics of patient management and therapeutic outcomes with other clinical cases.

Materials and methods. The patient was followed-up after aortic valve replacement for 2 years. During the visits, a general clinical examination, laboratory examinations – clinical blood test, blood glucose, urea, creatinine, bilirubin, INR, NT-proBNP, echocardiography were performed.

Results. The patient with a congenital heart defect, a condition after aortic valve replacement, mitral and tricuspid valve annuloplasty (15.03.2022) due to bicuspid aortic valve, combined aortic defect with predominance of stage III-IV regurgitation; stage III secondary arterial hypertension; chronic heart failure IIA, functional class III, stage C, reduced systolic left ventricular function; a two-chamber pacemaker due to complete AV blockade; paroxysmal atrial flutter presented to a cardiologist with worsening shortness of breath and weakness one month after a moderate COVID-19 infection. The patient received bisoprolol 5 mg,

amiodarone 200 mg, spironolactone 50 mg, perindopril 8 mg, warfarin 5 mg, INR was carefully controlled, at presentation – 3.7. Echocardiography revealed a left ventricular apex thrombus, a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) from 46 % to 38 %. Aspirin 75 mg/day, torasemide 10 mg/day, dapagliflozin 10 mg/day, and metabolic therapy were added to the treatment. After 1 month, the patient's condition improved, no thrombus was detected in the left ventricular cavity, LVEF increased to 46 %.

Conclusions. This case demonstrates the problem of careful cardiovascular system state monitoring in patients with prosthetic valves during and after COVID-19, since symptoms of heart cavity or valve thrombosis, worsening heart failure can be mistakenly considered as signs of a viral infection or respiratory failure.

Пандемія COVID-19 швидко поширилася країнами світу, спричинила істотне навантаження на системи охорони здоров'я та створила перешкоди для діагностики та лікування інших захворювань.

Відомо, що супутня кардіоваскулярна патологія асоційована з тяжчим перебігом COVID-19 і вищим показником смертності. До 57 % пацієнтів із симптомним перебігом COVID-19 мають артеріальну гіпертензію, до 17 % – ішемічну хворобу серця, до 7 % – серцеву недостатність. Разом із тим, інфікування COVID-19 може спричинити серцеві ускладнення, і найчастішими є порушення серцевого ритму, міокардит, інфаркт міокарда, розвиток серцевої недостатності.

Для пояснення всього спектра серцевих ускладнень хвороби пропонують використовувати термін «гострий COVID-19 кардіоваскулярний синдром» [1,2]. Автори досліджень вважають, що пошкодження міокарда відбувається різними шляхами: прямим вірусним пошкодженням кардіоміоцитів, імунною відповіддю Т-клітин, підвищеною кардіометаболічною потребою в кисні, руйнуванням атеросклеротичних бляшок під впливом активації цитокінів, цитокін-індукованим порушенням мікроциркуляції, тромботичним ураженням коронарних артерій і судин мікроциркуляторного русла. Вважають, що SARS-CoV-2 може прямо уражати кардіоміоцити, перицити та фібробласти через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту [1,2].

Особливу увагу приділяють вивченню тромбоемболічних ускладнень COVID-19. Перші аналітичні дані щодо тромбозів у разі інфікування коронавірусом одержали в період з 30 січня до 22 березня 2020 року на базі однієї з лікарень міста Ухань. До дослідження залучили 81 пацієнта з відділення інтенсивної терапії, які не отримували антикоагулянтів, 20 із них мали ускладнення – тромбоз вен нижньої кінцівки [3]. Дослідники з Університетської клініки міста Лілль з 27 лютого до 31 березня 2020 року виявили 22 пацієнтів із легеневою емболією зі 107 хворих, які перебували в реанімації. Для порівняння наведено відомості щодо кількості пацієнтів, які потрапляли до відділення інтенсивної терапії через грип за весь період 2019 року – 20 осіб, і троє з них мали тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) [4]. Масштабне дослідження здійснили в Австрії: проаналізували 66 досліджень, пов'язаних із коронавірусною інфекцією (загальна кількість пацієнтів – майже 28 000). Встановили, що тромбоз глибоких вен ускладнював захворювання у 23 % пацієнтів реанімаційного відділення й у 8 % хворих із легким і середньотяжким перебігом SARS-CoV-2. Загальний ризик виникнення тромбозу у госпіталізованих пацієнтів становив 14 % – це доволі високий показник порівняно з іншими респіраторними захворюваннями [4,5].

В аналітичному огляді 42 досліджень із загальною кількістю пацієнтів у понад 8000, що опублікований 20

листопада 2020 року командою дослідників із Каліфорнійського університету, наведено такі дані: загальна кількість тромбоемболій становить 21 %, у відділеннях інтенсивної терапії – 31 %; причиною смерті у 22 % випадків стала ТЕЛА, у 2 % обстежених виявлено тромби в артеріях, а отже шанси смерті на 74 % вищі у пацієнтів з ускладненнями, зокрема з тромбозом, ніж у хворих без нього [5].

Механізми, що спричиняють гіперкоагуляцію у хворих на інфекцію, викликану SARS-CoV-2, надзвичайно складні та багатофакторні за природою. Для розв'язання питання щодо частого виникнення тромбозу у хворих на COVID-19 потрібно звернути увагу на те, як впливає збудник інфекції на аспекти триади Вірхова. Доведено наявність РНК та інших елементів SARS-CoV-2 у клітинах ендотелію різних судин. Вірусне ураження індукує запалення, яке врешті призводить до ушкодження судинної стінки [6,7]. Ураження ендотеліоцитів спричиняє масивне вивільнення фактора Віллебранда, який є продуктом нормальних клітин інтими і головним кофактором для приєднання тромбоцита до матриксу. Фізичне ушкодження ендотелію призводить до підвищеної адгезії тромбоцитів [8]. Ушкоджений ендотелій зумовлює запалення, результатом якого є активація каскаду арахідонової кислоти та вивільнення тромбоксану A_2 , який також спричиняє адгезію тромбоцитів. Все це призводить до місцевого виснаження запасів Pgl_2 , який діє на противагу тромбоксану та підсилює антикоагуляцію [8]. Запалення індукує вивільнення клітинами прозапального медіатора інтерлейкіну-6, який відіграє провідну роль у розвитку такого важкого ускладнення, як цитокіновий штурм [8,9]. У відповідь на це гемостатична система збільшує свій потенціал у бік гіперкоагуляції та інгібує фібринолітичну систему [10].

Зниження активності фібринолітичної системи у хворих на COVID-19 підтверджено в експерименті за участі 44 пацієнтів Університетської клініки Колорадо. У результаті лабораторних досліджень виявлено, що у 25 пацієнтів абсолютно не відбувається лізис кров'яного згустка протягом 30 хвилин [11]. Окрім того, безпосереднє блокування ангіотензинперетворювального ферменту 2 та одного із його продуктів вібріоном SARS-CoV-2 призводить до посилення тромбоутворення та формування порівняно більших згустків. Це доведено експериментально на лабораторних тваринах [9].

Інші можливі механізми посиленого тромбоутворення під час COVID-19 – підвищення рівня V-фактора згортання крові – проакцелерину, збільшення утворення позаклітинних нейтрофільних пасток – NETs [12,13,14,15], аномальне збільшення білків системи комплементу в плазмі крові з відкладанням компонентів комплементу на стінках мікросудин легень [16].

За даними досліджень, гіперкоагуляція при COVID-19 лабораторно підтверджується підвищенням рівня D-димера та продуктів деградації фібрину, що асоційовані з тяжкістю перебігу захворювання [17]. На протипагу цьому, більшість пацієнтів мають нормальну тривалість протромбінового часу та нормальний чи вкорочений активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) [18].

У результаті дослідження зразків крові 24 пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби встановили середні показники системи коагуляції:

- нормальний або незначно подовжений протромбіновий час;
- збільшена чи нормальна кількість тромбоцитів (у середньому 348 000/мкл);
- підвищення рівня фібриногену (середнє значення – 680 мг/дл; діапазон – від 234 мг/дл до 1344 мг/дл);
- підвищення рівня D-димера (середнє значення – 4877 нг/мл; діапазон – від 1197 нг/мл до 16954 нг/мл);
- підвищення активності фактора VIII (в середньому 297 од./дл);
- значне підвищення антиген-фактора фон Віллебранда (середнє значення – 529; діапазон – від 210 до 863);
- скорочення часу реакції тромбоутворення у 50 % пацієнтів;
- скорочення часу згортання крові, що відповідає збільшенню продукції фібрину, – на 83 %;
- пригнічення лізису згустку через 30 хвилин у 100 % випадків [19].

Повідомлення про ризик тромбозів і тромбоемболій, що пов'язані з коронавірусним захворюванням, призвели до активного впровадження різних стратегій антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19 й кардіоваскулярною патологією, а також без неї.

Відомості фахової літератури свідчать про необхідність профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, й увагу зосереджено передусім на венозній тромбоемболії. В узгоджувальних документах Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (ISTH) та Американського коледжу кардіології (ACC) рекомендовано призначати профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів або нефракціонованого гепарину всім госпіталізованим пацієнтам [20]. Дослідники пропонують фармакологічну профілактику венозної тромбоемболії всім госпіталізованим пацієнтам із COVID-19, а для контролю – введення нефракціонованого гепарину анти-Ха, а не АЧТЧ через потенційне відхилення вихідних показників АЧТЧ у таких пацієнтів. Особам із підтвердженою венозною тромбоемболією рекомендовано повний тримісячний курс антикоагулянтної терапії [18,21].

Невирішеним залишається питання щодо регуляції гемостазу в пацієнтів, які до інфікування коронавірусом вже отримували антикоагулянти з різних причин, зокрема через фібриляцію передсердь, протезування клапанів серця, ТЕЛА, тромбоз вен нижніх кінцівок. Автори здебільшого рекомендують продовжити приймати антикоагулянти та здійснювати лабораторний контроль. Проблема курації пацієнтів із тромботичними ускладненнями та COVID-19 на фоні приймання антикоагулянтів порушена лише в окремих публікаціях, де описано клінічні випадки, та не має доказової бази [13,19,22,23,24].

Мета роботи

Описати клінічний випадок тромбозу верхівки лівого шлуночка на тлі інфікування COVID-19 у пацієнта з протезованим аортальним клапаном, котрий отримував адекватну варфаринотерапію; порівняти тактику ведення пацієнта та результат терапії з іншими клінічними випадками.

Матеріали і методи дослідження

Протягом 2 років під спостереженням перебував пацієнт після протезування аортального клапана. Під час візитів виконували загальноклінічне, лабораторне обстеження бази клінічної лабораторії КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології».

Виконували загальний аналіз крові, визначали рівні глюкози крові, сечовини, креатиніну, білірубину, МНВ, NT-proBNP. Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували на апараті Vivid S70 (GE Healthcare, США).

Клінічний випадок

Пацієнт Л. віком 49 років звернувся до кардіолога зі скаргами на виражену загальну слабкість, швидку втому при незначному фізичному навантаженні, задишку змішаного характеру при ходьбі на відстань до 200 м. Зі слів пацієнта та родичів, стан погіршився протягом двох тижнів.

З анамнезу та медичної документації відомо, що хворий має вроджену ваду серця – двостулковий аортальний клапан. Патологія виявлена в дитинстві, з підліткового віку пацієнт має аортальну недостатність. Хворого неодноразово консультували кардіохірурги, від запропонованого оперативного лікування відмовився. Майже 10 років пацієнт хворів на вторинну артеріальну гіпертензію, артеріальний тиск (АТ) підвищувався до 190/70 мм рт. ст.

У березні 2022 року звернувся на консультацію до кардіолога та кардіохірурга з приводу задишки, що посилювалася протягом року, коливань АТ від 150/40 до 190/70 мм рт. ст. Після обстеження підтверджено вроджену ваду серця, двостулковий аортальний клапан, аортальну недостатність III–IV ст. Виконали протезування штучним металевим клапаном, анулопластику мітрального та трикуспідального клапанів, ушивання вухка лівого передсердя. Післяопераційний період перебігав з ускладненнями, після оперативного втручання виникла повна атріовентрикулярна блокада, тому спочатку імплантовано тимчасовий, а згодом постійний двокамерний електрокардіостимулятор (ЕКС). У післяопераційному періоді виникали симптомні пароксизми тріпотіння передсердь, резистентні до медикаментозної терапії; їх купірували шляхом електроімпульсної терапії. Пароксизми тріпотіння передсердь, купірувані електричною кардіоверсією, також виникали двічі через 2 місяці після оперативного втручання на фоні терапії аміодароном.

Після оперативного лікування до часу звернення пацієнт отримував базисну терапію: біспролол 5 мг, аміодарон 200 мг, спіронолактон 50 мг, периндоприл 8 мг, варфарин 5 мг. За час погіршення стану протягом

кількох тижнів базисна терапія не змінювалась. Показник МНО пацієнт контролював ретельно, не менші ніж раз на місяць; цей показник утримувався в діапазоні від 2,0 до 3,5 протягом усього періоду лікування. Показник МНО за місяць до звернення – 3,4.

Місяць тому пацієнт захворів на COVID-19, підтверджений результатом ПЛР та ІФА. Захворювання мало середньотяжкий перебіг. Зі слів пацієнта, під час захворювання він мав такі симптоми: підвищення температури тіла до 38,5 °С протягом чотирьох діб, виражену загальну слабкість, головний біль і біль у м'язах, сухий надсадний кашель. Лікувався амбулаторно під наглядом сімейного лікаря, отримував симптоматичну терапію. На час звернення до кардіолога ПЛР-тест негативний, респіраторних симптомів немає.

Дані об'єктивного обстеження під час звернення до кардіолога: загальний стан середньої тяжкості, свідомість ясна. Будова тіла гіперстенічна. Зріст – 178 см, маса тіла – 105 кг. Шкіра бліда, чиста. Лімфатичні вузли не збільшені. Частота дихання в спокої – 18 за хвилину. Над легеньми перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання, хрипів немає. Пульс – 78 на хвилину, ритмічний. Артеріальний тиск – 140/80 мм рт. ст. на обох руках. Тони серця ритмічні, I тон на верхівці ослаблений, над аортою – мелодія протезованого клапана. Живіт м'який, безболісний. Край печінки – по краю правої реберної дуги, еластичний, безболісний. Помірні периферичні набряки до середини гомілок, симетричні.

ЕКГ: ритм синусовий з частотою 80 на хвилину, шлуночкові комплекси – графіка ЕКС.

Результати загального аналізу крові: гемоглобін – 135 г/л, лейкоцити – 7,0 Г/л, ШОЕ – 8 мм/год; еритроцити – 4,7 Т/л, тромбоцити – 330 Г/л. Лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 54 %, лімфоцити – 34 %, моноцити – 9 %, еозинофіли – 2 %.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові – 5,8 ммоль/л, білірубін загальний – 18,6 мкмоль/л, сечовина – 7,2 ммоль/л, креатинін – 95,2 ммоль/л; МНО – 3,7, NTproBNP – 340 пг/мл.

За даними ЕхоКГ пацієнта на час звернення виявили зміни порівняно з попереднім контрольним обстеженням (табл. 1). Ознаки дисфункції протеза аортального клапана не виявлені; діагностовано зниження скоротливої здатності лівого шлуночка (ЛШ) – 38 %, а попередній показник становив 46 %. Крім того, виявили округле утворення в порожнині ЛШ у ділянці верхівки, що визначили як тромб (рис. 1). Інші ехокардіографічні показники суттєво не відрізнялись від попередніх.

Враховуючи анамнестичні дані, пацієнту встановили діагноз: вроджена вада серця; стан після протезування аортального клапана, анулопластики мітрального та трикуспідального клапанів, ушивання вухка лівого передсердя (15.03.2022) з приводу двостулкового аортального клапана, комбінованої аортальної вади з перевагою недостатності III–IV ст.; вторинна артеріальна гіпертензія III ст. СН ІІА III ФК зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка; повна атріовентрикулярна блокада від 15.03.22, імплантація тимчасового ЕКС (15.03–09.04.22), імплантація двокамерного ЕКС 09.04.22, режим DDDR; пароксизмальна форма тріпотіння передсердь, елек-

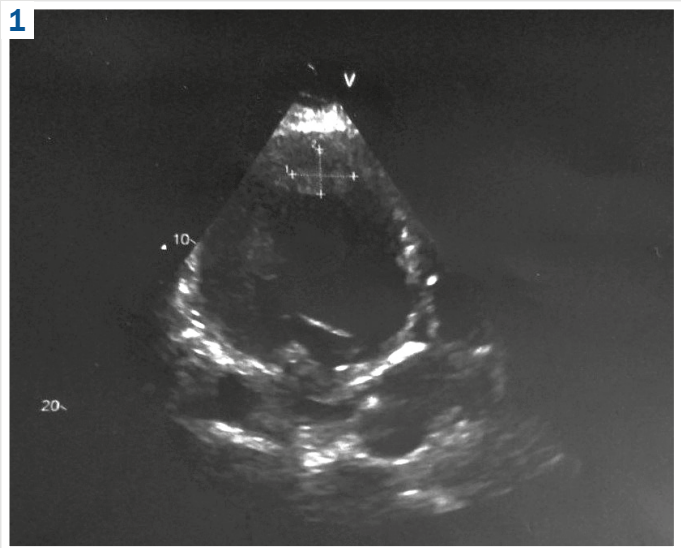


Рис. 1. Тромботичні маси в лівому шлуночку (ЕхоКГ).

трична кардіоверсія (01.04, 09.05, 13.05.22); тромб верхівки лівого шлуночка (01.10.23).

Пацієнту скорегували медикаментозну терапію. Враховуючи рекомендації Європейського кардіологічного товариства з лікування пацієнтів з вадами серця 2017 року, оскільки в пацієнта не виявлено обструкції протезу аортального клапана, для посилення анти-тромботичної терапії додано 75 мг ацетилсаліцилової кислоти щоденно. Додано також препарати діуретичної та метаболічної дії.

Загалом схема терапії пацієнта включала торасемід 10 мг/добу, периндоприл 8 мг/добу, спіронолактон 50 мг/добу, аміодарон 200 мг/добу, біспролол 5 мг/добу, варфарин 4,5 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу, дапагліфозин 10 мг/добу, розчин L-аргініну аспартату 5 мл тричі на добу.

Контрольний візит пацієнта до кардіолога відбувся через місяць. Пацієнт визначив покращення стану, зменшення задишки та загальної слабкості. Визначили МНО (результат становив 3,4), NTproBNP (результат – 245 пг/мл) та виконали ЕхоКГ.

За результатами ЕхоКГ, тромбу в порожнині ЛШ немає. Виявили позитивну динаміку щодо розміру порожнини серця: розмір лівого передсердя скоротився з 4,6 см до 4,4 см, правого передсердя – з 4,2 см до 4,0 см, правого шлуночка – з 2,9 см до 2,6 см. Кінцево-сistolічний розмір ЛШ (КСР ЛШ) зменшився за місяць з 6,3 см до 6,0 см, кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ) – з 7,8 см до 7,6 см, кінцево-сistolічний об'єм ЛШ (КСО ЛШ) – з 192 мл до 178 мл, кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО ЛШ) – з 322 мл до 304 мл. Покращилась скоротлива функція лівого шлуночка: ФВ ЛШ зросла до 46 % порівняно з попереднім значенням 38 %. Тиск у легеневій артерії зменшився в динаміці з 34 мм рт. ст. до 28 мм рт. ст. (табл. 1).

Пацієнту скасували приймання ацетилсаліцилової кислоти, зменшили дозу торасеміду до 5 мг/добу. Рекомендовано регулярний контроль МНО та ЕхоКГ.

Таблиця 1. Показники ехокардіографії в динаміці

Показник, одиниці вимірювання	До оперативного лікування (березень 2021 р.)	До захворювання на COVID-19 (серпень 2023 р.)	Під час звернення (01.10.23)	Після корекції лікування через 1 місяць
Корінь аорти, см	3,7	3,5	3,4	3,5
Аортальний клапан, розкриття стулок	двостулковий, стеноз I	протез	протез	протез
Аортальний клапан, регургітація	виражена, III	незначна параклапанна	незначна параклапанна	незначна параклапанна
РГ, аортальний клапан, мм рт. ст.	23	27	29	29
Ліве передсердя, см	5,1	4,6	4,6	4,4
Праве передсердя, см	4,0	4,1	4,2	4,0
Правий шлуночок, см	2,4	2,5	2,9	2,6
ТМШП, см	1,8	1,4	1,3	1,3
ТЗСЛШ, см	1,8	1,4	1,3	1,3
КДР ЛШ, см	9,1	7,8	7,8	7,6
КСР ЛШ, см	7,0	6,2	6,3	6,0
КДО ЛШ, мл	458	332	322	304
КСО ЛШ, мл	259	193	192	178
ФВ ЛШ, %	42	46	38	46
Е/а	1,1	1,3	1,3	1,3
Мітральний клапан, розкриття стулок	не змінено	не змінено	не змінено	не змінено
Мітральний клапан, регургітація	II	I	II	II
Трикуспідальний клапан, регургітація	II	I	I	I
Тиск в легеневій артерії, мм рт. ст.	43	27	34	28
Зони гіпо- та акінезу	дифузний	дифузний	дифузний	дифузний
Діастолічна дисфункція ЛШ	рестрикція	псевдонормалізація	рестрикція	рестрикція
Додаткові утворення в порожнинах серця	не виявлено	електрод ЕКС у ПП, ПШ	електрод ЕКС у ПП, ПШ. У порожнині ЛШ – округле утворення – тромб (розмір – до 1 см у діаметрі)	Електрод ЕКС у ПП, ПШ

Обговорення

Наведений випадок порушує проблему курації пацієнтів кардіологічного профілю у разі захворювання на COVID-19. Особливу увагу треба звертати на пацієнтів із протезованими клапанами, які вже отримують антикоагулянтну терапію та потребують її ретельного контролю.

Відомо, що дисбаланс системи коагуляції крові при коронавірусній інфекції є найнебезпечнішим проявом захворювання, але відомостей щодо можливого тромбоутворення на фоні постійного застосування антикоагулянтів вкрай мало. Автори досліджень умовно поділяють пацієнтів із COVID-19 на групи залежно від приймання антикоагулянтів: хворі, у котрих гіперкоагуляція є наслідком інфікування, та пацієнти, які вже отримують антикоагулянти з різних причин. Саме у хворих другої групи потрібно ретельно оцінювати та контролювати дозування препарату, оцінювати взаємодію з іншими медикаментами під час лікування COVID-19 [25].

За даними наукової літератури, саме в пацієнтів із механічними клапанами варфарин завжди залишається препаратом вибору [25,26,27]. У дослідженні A. Allione et al. описано клінічний випадок інтерстиціальної пневмонії при COVID-19 у пацієнта, який мав протезований клапан та приймав варфарин. Показник МНО в цього хворого перевищував цільовий, приймання препарату призупинено до повернення МНО до значень 2,5–3,5, а потім відновлено. Через кілька днів стан пацієнта погіршився, у нього діагностовано ТЕЛА. Хворий переведений на лікування низькомолекулярним гепарином. Автори наголошують, що тромботичні ускладнення можливі навіть у пацієнтів із високим значенням МНО [25].

У клінічному випадку, який ми описали, також утворився тромб у порожнині ЛШ у пацієнта з рівнем МНО

понад 3,5 і попереднім ретельним контролем цього показника.

Omidi N. et al. опублікували результати власних спостережень щодо особливостей коагуляції в госпіталізованих через COVID-19 пацієнтів із протезованими клапанами серця. Усі хворі отримували противірусну терапію (лопінавір або озельтамівір). Автори встановили, що антивірусна терапія може бути причиною неконтрольованого МНО, оскільки вони спостерігали зростання цього показника [19].

Kow C. S. et al. акцентували на алгоритмі варфаринотерапії в амбулаторних пацієнтів під час пандемії COVID-19. Зокрема, автори наголосили на доцільності самотестування за допомогою портативних коагулометрів і контролю в телефонному режимі з лікарем для зменшення навантаження на систему охорони здоров'я [28]. Відомо, що британські керівництва з тромбозу рекомендують збільшити інтервал між контролем показника МНО до восьми чи навіть десяти тижнів у пацієнтів із стабільним рівнем МНО, але відбір таких пацієнтів має бути дуже ретельним [2,19,24,27]. Ці питання залишаються дискусійними через відомі випадки малосимптомного перебігу COVID-19, при яких все ж можливі розлади системи коагуляції.

Manghat N. et al. описали власний клінічний випадок тромбозу протеза аортального клапана на 14 день післяопераційного періоду в пацієнтки, яка захворіла на COVID-19. Відомо, що хвора отримувала ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг. Діагноз тромбозу підтверджено за результатами комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії. Після цього до терапії додано гепарин внутрішньовенно під контролем АЧТЧ і варфарин до досягнення цільового

МНО 2,5–3,5. Через 11 днів виявлено повну резольцію тромботичних мас [13].

Американські дослідники здійснили огляд клінічних випадків тромбозів протезованих клапанів під час інфікування COVID-19, що передбачав аналіз усіх опублікованих досліджень щодо тромбозів і механічних, і біологічних протезів. Як найчастіші фактори ризику тромбозів автори визначили неадекватну антикоагуляцію, фібриляцію передсердь, нещодавню інфекцію, рівні фібриногену та D-димера в плазмі. Крім того, частота випадків тромбозу клапанів найвища протягом раннього післяопераційного періоду і для механічних, і біопротезних клапанів. Втім, дослідники зауважили, що група пацієнтів гетерогенна, а отже проблема потребує продовження вивчення [24].

Отже, погляди науковців щодо лабораторного контролю системи коагуляції крові та призначення антикоагулянтів у разі виникнення тромботичних ускладнень різняться.

Висновки

1. Наведений клінічний випадок підтверджує необхідність ретельного оцінювання стану пацієнта, який хворів на COVID-19 і мав кардіохірургічне втручання в анамнезі – протезування аортального клапана.

2. Приймання пероральних коагулянтів не убезпечує пацієнтів із коронавірусною інфекцією від можливих тромботичних ускладнень.

3. Лише спостереження за симптомами пацієнта, своєчасне лабораторне та ЕхоКГ обстеження дають змогу виявити й ефективно лікувати можливі ускладнення.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів коагуляції у разі захворювання на COVID-19 у пацієнтів, котрі отримують антикоагулянтну терапію з приводу серцево-судинної патології, для профілактики тромботичних ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 08.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 17.07.2024

Відомості про авторів:

Распутіна Л. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1230-4039

Діденко Д. В., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1987-2883

Information about the authors:

Rasputina L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Didenko D. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

References

- Hendren NS, Drazner M, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
- Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, Anstey DE, Givens RC, Kumaraiah D, et al. Approach to Acute Cardiovascular Complications in COVID-19 Infection. *Circ Heart Fail*. 2020;13(7):e007220. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4. doi: 10.1111/jth.14830
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Susen S. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(2):184-6. doi: 10.1161/circulationaha.120.047430
- Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-43. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1
- Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):650-8. doi: 10.1055/s-0035-1556730
- Wright FL, Vogler TO, Moore EE. Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):193-203. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.0077
- Ma AC, Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(3):415-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02865.x
- Manghat NE, Hamilton MCK, Joshi NV, Vohra HA. Acute postoperative thrombosis of an aortic valve prosthesis and embolic myocardial infarction in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-positive patient-an unrecognized complication. *JTCVS Tech*. 2020;4:111-3. doi: 10.1016/j.xjtc.2020.09.020
- Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, Cone Sullivan JK, Montgomery GG, Barranco JP, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1522-30. doi: 10.1002/ajh.25979
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
- Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850
- Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z
- Omidi N, Forouzannia SK, Poorhosseini H, Tafti SH, Salehbeigi S, Lotfi-Tokaldany M. Prosthetic heart valves and the COVID-19 pandemic era: What should we be concerned about? *J Card Surg*. 2020;35(10):2500-5. doi: 10.1111/jocs.14707
- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-8. doi: 10.1177/1358863X20932640
- Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937-48. doi: 10.1055/s-0040-1710019

22. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004-24. doi: [10.1055/s-0040-1713152](https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152)
23. Gisbert G, Urrutia V, Benita MA, Chaume A, Jofresa A, Arango A, et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis and Obstruction Secondary to COVID-19. *Can J Cardiol.* 2021;37(6):938.e3-938.e6. doi: [10.1016/j.cjca.2020.10.008](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.10.008)
24. Trieu TK, Birkeland K, Kimchi A, Kedan I. Comprehensive collection of COVID-19 related prosthetic valve failure: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;55(3):474-89. doi: [10.1007/s11239-022-02746-x](https://doi.org/10.1007/s11239-022-02746-x)
25. Allione A, Giamello JD, Bernardi S, Paglietta G, Cavalot GL, Dutto LA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and prosthetic heart valve: An additional coagulative challenge. *World J Emerg Med.* 2020;11(4):258-9. doi: [10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.04.009](https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.04.009)
26. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91. doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391)
27. Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S. doi: [10.1378/chest.11-2305](https://doi.org/10.1378/chest.11-2305)
28. Kow C, Sunter W, Bain A, Zaidi S, Hasan S. Management of Outpatient Warfarin Therapy amid COVID-19 Pandemic: A Practical Guide. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;26:1-9. doi: [10.1007/s40256-020-00415-z](https://doi.org/10.1007/s40256-020-00415-z)