



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: F
DISEASES

Volume 23 Issue 8 Version 1.0 Year 2023

Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal

Publisher: Global Journals

Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Thrombotic Complications in Children in the Postcovidae Period: Clinical Cases

By G.M. Saatova, B.A. Musurkulova, A.J. Bolotbekova, R. Almazbekova,
A.B. Furtikova & M.K. Koshukeeva

Resume- The high incidence of arterial thrombosis and venous thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection indicates the need for an in-depth study of the pathogenetic moments of procoagulant status and a more rational approach to preventive measures.

The aim of the work was to study clinical cases of thrombotic complications in children with coronavirus infection to substantiate the principles of practical approach to treatment and prevention.

This article presents clinical cases of thrombotic complications after COVID-19 in four children 12 months, 12, 16 and 3 years of age.

Keywords: children, COVID-19, thrombosis, hypercoagulability, blood vessels, post-Covidae syndrom, congenital heart disease, stroke, thrombotic complications, prevention.

GJMR-F Classification: LCC: RC660-RC669



Strictly as per the compliance and regulations of:



Thrombotic Complications in Children in the Postcovidae Period: Clinical Cases

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

G.M. Saatova^α, B.A. Musurkulova^σ, A.J. Bolotbekova^ρ, R. Almazbekova^ω,
A.B. Furtikova[¥] & M.K. Koshukeeva[§]

Резюме- Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного статуса и более рационального подхода к профилактическим мероприятиям.

Целью работы была изучение клинических случаев тромботических осложнений у детей, перенесших коронавирусную инфекцию для обоснования принципов практического подхода к лечению и профилактике.

В статье представляются клинические случаи тромботических осложнений после перенесенной COVID-19 у четырех детей 12 месяцев, 12, 16 и 3 лет.

В первом и втором случаях у детей с врожденным пороком сердца после перенесенной коронавирусной пневмонии выявлены тромботические осложнения в виде тромба в правом предсердии и тромба в печеночном сегменте нижней полой вены. В третьем случае выявлен окклюзионный тромбоз общей и наружной подвздошных вен слева и наружной подвздошной вены справа. При этом у ребёнка выявлен вторичный антифосфолипидный синдром. В клиническом случае у ребенка 3 лет после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 развилось острое нарушение мозгового кровообращения с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии.

Ключевые слова: Дети, COVID-19, тромбоз, гиперкоагуляция, сосуды, постковидный синдром, врожденные пороки сердца, инсульт, тромботические осложнения, профилактика.

Resume- The high incidence of arterial thrombosis and venous thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection indicates the need for an in-depth study of the pathogenetic moments of procoagulant status and a more rational approach to preventive measures.

The aim of the work was to study clinical cases of thrombotic complications in children with coronavirus infection to substantiate the principles of practical approach to treatment and prevention.

This article presents clinical cases of thrombotic complications after COVID-19 in four children 12 months, 12, 16 and 3 years of age.

In the first and second cases of children with congenital heart disease after coronavirus pneumonia, thrombotic complications in the form of a thrombus in the right atrium and a thrombus in the hepatic segment of the inferior

vena cava were detected. In the third case, occlusive thrombosis of the common and external iliac veins on the left and the external iliac vein on the right was detected. In this case, the child was diagnosed with secondary antiphospholipid syndrome. In a clinical case, a 3-year-old child developed acute cerebral circulation disorder with ischemic stroke in the middle cerebral artery basin after a COVID-19 coronavirus infection.

Keywords: children, COVID-19, thrombosis, hypercoagulability, blood vessels, post-Covidae syndrom, congenital heart disease, stroke, thrombotic complications, prevention.

1. Введение

Публикации по исследованиям системы гемостаза при COVID-19 у детей не так многочисленны, как у взрослых.

Расстройства гемостаза в виде тромбозов в различных сосудистых бассейнах являются одной из основных причин смерти при COVID-19, причем их угроза сохраняется и после выздоровления в рамках постковидного синдрома.

Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбозмболических осложнений, нередко приводящих к гибели пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного статуса и более рационального подхода к профилактическим мероприятиям (Lim W. 2019). Особый интерес вызывает развитие тромботических осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

В статье представлены клинические случаи детей, у которых после перенесенной коронавирусной инфекции сформировались тромбы в полости сердца, флелотромбоз глубоких вен нижних конечностей, ишемический тромбоз сосудов мозга.

Цель исследования: изучить клинических случаев тромботических осложнений у детей, перенесших коронавирусную инфекцию для обоснования принципов практического подхода к лечению и профилактике.

II. Клинические Случаи

Дети с врожденными пороками сердца (ВПС) могут относиться к группе высокого риска в случае заболевания COVID-19. Тем не менее, вследствие гетерогенности врожденных пороков сердца (ВПС) и спектра вторичных осложнений, профили рисков у них отличаются.

а) Клинический случай формирования внутрисердечного тромба у ребенка с ВПС после перенесенной COVID-19

Мальчик А. Я. 04.01.2021 года рождения (12 месяцев).

Дата поступления в отделение кардиоревматологии Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМД): 09.12.2021

Дата выписки: 18.01.2022 г

Клинический диагноз: ВПС. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Острая двусторонняя нижнедолевая пневмония. Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции. Тромб в правом предсердии.

У ребенка с рождения диагностирован ВПС: Открытый аортальный проток (ОАП). ДМПП. Легочная гипертензия. Часто болеет простудными заболеваниями, эпизоды госпитализации по поводу пневмонии. С 11.11.

2021 г. по 24.11.21г госпитализация по поводу коронавирусной инфекции с двусторонней полисегментарной пневмонией с обструктивным синдромом, ДН II-III степени. Лечение: ампициллин 400мг 4р/день, цефтриаксон 600мг 1р/день, дексаметазон 4мг+эуфилин 0,9 в/в капельно, гепарин 0,1мл, ципрокс 35мл, маннит 10 мл в/в капельно, беродуал по 7 кап, верошпирон ½ таб.

06.12.2021 года при плановом обследовании на ЭХОКГ выявлено образование в правом предсердии (тромб). Состояние тяжелое. Выраженный горизонтальный нистагм. Кожные покровы слизистые бледные, обычной влажности, высыпаний нет. Периодически нарастает одышка до 64 в мин. SpO₂ 60-87-96%. При аускультации над легкими дыхание жесткое, рассеянные мелкопузырчатые и сухие проводные хрипы. Границы относительной сердечной тупости расширены в поперечнике. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум в 3-4 межреберье слева от грудины. Частота сердечных сокращений (ЧСС) -170 в мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка в пределах возрастной нормы. Отеков нет. Стул и мочеиспускание регулярные.

Данные обследования:

Таблица 1: Общий анализ крови

Дата	ЭР x10 ¹² /л	НВ г/л	Тр - 10 ⁹ /л	Лейк - 10 ⁹ /л	Лимф %	Mid%	Gran %	СОЭ - мм/ч
10.12.21	4,87	146	252	11,2	67,6	9.1	23.3	2
14.12.21	4.82	140	258	9.8	49.6	10.2	40.2	5
21.12/21	5.00	142	311	14.3	52.6	9.6	37.8	9
29.12/21	4.98	143	309	18.7	29.4	6.3	12.0	2
14.01.22	4.93	140	319	10.5	49.5	8.3	42.2	11

Таблица 2: Биохимический анализ крови

Дата	Общ.бил мкмоль/ л	Тимол. Проба, ед	Общ. Белок, г/л	Креатинин н мкмоль/л	Сахар ммоль/л	АСТ/АЛТ мккат/л	Мочевина ммоль/л
10.12.21	5,0	4,53	61,8	38,5	4,57	69,3/43,4 ед/л	2,85
21.12.21	4,20	1,74	63,8	60,80	9,37	0,22/0,24мм оль/л	3,47
03.01.22	5,36	1,74	м/с	66,3	3,84	0,30/0,34мм оль/л	6,1

Таблица 3: Микроэлементы крови

Дата	Кальций мкмоль/л	Калийммоль/л	СРБ	РФ	Железо
10.12.21	2,15	м/с	Отр.	отр	9,9
14.12.21г	2,20	5,0			
13.01.22	1,78		отр		12,9

Таблица 4: Свертывающая система крови

Дата	Протромбиновое время	Протромбиновый индекс	MNO	Фибриноген
13.12.21г	12,2"	109,8%	10,9	1,36 г/л
21.12.21	18,9"	73,1%	1,3	1,30г/л
28.12.21	12,8	110%	0,9	1,42г/л
03.01.22	90,9	14,7%	6,78	1,94г/л
13.01.22	21,1	61,2%	1,63	5,58г/л
17.01.22	53,0	25,2%	3,95	3,38 г/л

Антитела к коронавирусу SARS - CoV-2 от 10.12.21г IgG – положительные (КП=16,5), IgM – отрицательные.

УЗИ внутренних органов от 10.12.21г: печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки – без эхоструктурных изменений.

ЭКГ от 13.12.21г: ритм синусовый, ЧСС 150 уд в мин., электрическая ось сердца отклонена вправо. Синусовая тахикардия, гипертрофия правого желудочка. ЭХОКГ от 09.12.21г. ВПС: ДМПП (секундный тип). Эхогенное образование в полости правого предсердия 1,7 x 1,6 см. Перикардальная жидкость (рис. 1).

Figures 1 and 2 go here. File name: Figure 1 Echo Cardiogram from 09.12.2021.jpeg

Figure 2 Echo Cardiogram from 09.12.2021.jpeg

Рис. 1, 2 ЭХОКГ от 9.12.21 года в межпредсердной перегородке дефект диаметром 0,5 см, тип секундум, сброс крови слева направо. По латеральной стенке правого желудочка перикардальная жидкость - 0,9 см, на верхушке - 0,5 см. В полости правого предсердия эхогенное образование 1,7x1,6 см. Гипертрофия правого желудочка.

Было проведено лечение: антибактериальная терапия (ампициллин 350мг х 4 р/день №6; цефиксим 3,0 мл 1 р/день №11; амикацин 110 мг в/в), антикоагулянтная терапия (гепарин 500 ЕД по 0,1 х 4 р/день п/к с постепенной отменой, варфарин 2,5мг ¼ таб → 1/2 т → 1/3 т в день), мочегонные препараты (верошпирон ½ таб х 1 р/день), противовоспалительная терапия (ибуфен 3,0 мл х 2 р/день).

Состояние на фоне лечения стабилизировалось, одышки нет, сатурацию удерживает на уровне 93-96%, периодически рассеянные проводные хрипы. В динамике эхогенное образование в полости правого предсердия сохраняется с тенденцией к уменьшению до 1,1 x 1,0 см. Осмотрен кардиохирургом - «показаний к экстренному оперативному лечению нет». Продолжен варфарин 2,5мг по 1/4 таб х 1 раз вечером длительно. Выписан с улучшением.

Рекомендовано повторить анализ крови на свертывающую систему через 4 дня (МНО, ПТВ, ПТИ). Контрольный осмотр через 7 дней. ЭхоКГ и осмотр у кардиохирурга через 1 месяц.

б) Клинический случай тромба печеночного сегмента нижней полой вены у ребенка с ВПС

Ребенок Ж.Т.: 14.01.2009 года рождения.

Дата поступления: 14.06.2021

Клинический диагноз: ВПС. Аномалия развития митрального клапана (МК) с недостаточностью митрального клапана III степени (аномалия папиллярных мышц МК). Относительная недостаточность трикуспидального клапана (ТК) III степени. Высокая легочная гипертензия (ВЛГ). СНФК I-II. Инфекционный эндокардит?

Синдром Бадда-Киари (тромб в нижней полой вене).

Постковидный синдром.

Ребенок жалуется на одышку в покое, слабость, быструю утомляемость, отеки на лице, конечностях, нарушение самочувствия.

ВПС был выявлен поздно - в 2020 году (в 11 - летнем возрасте), когда обратили внимание на симптомы сердечной недостаточности. Бессимптомно перенес COVID-19 (ИФА IgGSARS-Cov-2- титр 16,5).

Состояние тяжелое. Самочувствие страдает. Телосложение астеническое, пониженного питания, отеки на нижних конечностях, на лице. Грудная клетка деформирована, цилиндрической формы. Дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, выслушивается грубый систолический шум на верхушке. Область сердца изменена, выбухает, заметна пульсация. Набухание и пульсация сосудов шеи. Верхушечный толчок усилен в IV-V межреберье. Границы относительной тупости: правая на 1 см кнаружи от края грудины, верхняя на I межреберье, левая на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. ЧСС 100-108 ударов в минуту, ЧД 18 в минуту. Живот обычной формы, мягкий безболезненный, печень увеличена. Стул и мочеиспускание регулярное.

Данные обследования

Таблица 5: Общий анализ крови

Показатели крови	15.06.21	22.06.21
Эритроциты * 10 ¹² /л	4,26	4,25
Нб, г/л	123	125
ЦП	0,8	0,9
Тромбоциты *10 ⁹ /л	378	386
Лейкоциты *10 ⁹ /л	7,4	7,6
Эозинофилы,%	1	1
п/я,%	4	2
с/я,%	52	53
Лимфоциты,%	40	41
Моноциты,%	3	3
СОЭ	4	4

Таблица 6: Свертывающая система крови:

ПТВ	16,7"
ПТИ	77,8%
МНО	1,21
Фибриноген	2,4

Общий анализ мочи от 15.06.2021: цвет с/ж, прозрачность полная, отн.плотность 1020, реакция кислая, глюкоза-отр., белок 0,675 г/л, Лейкоциты 2-3-4 в поле зрения, Эритроциты 6-7-8 в поле зрения, Оксалаты++; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 2,750, эритроциты 6,000

Общий анализ мочи от 22.06.2021г.: Цвет с/ж, прозрачность полная, отн.плотность 1015, реакция кислая, глюкоза-отр., белок следы, эпителий плоский, Лейкоциты 1-3-4-4; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 2,500.

Таблица 7: Биохимический анализ крови:

Общ. Билирубин, мкмоль/л	18,65	19,4
Тимоловая проба, ЕД	3,51	2,16
Общий белок, г/л	66,0	69,0
Мочевина, ммоль/л	7,24	8,42
Креатинин, мкмоль/л	70,0	59,0
АСТ, ЕД/л	59,0	36,0
АЛТ, ЕД/л	95,0	50,0
сахар	5,11	5,18
Са	2,47	2,57
Фосфор	1,48	1,67
СРБ	13,0	

Инструментальные обследования

ЭКГ от 15.06.2021: электрическая ось сердца отклонена вправо. Ритм синусовый с тенденцией к тахикардии. ЭКГ признаки гипертрофии левого предсердия, обоих желудочков.

- УЗИ брюшной полости и почек от 17.06.2021: Кардиальная печень. Эхо-признаки гепатита, холецистохолангита. Токсическая нефропатия.
- ЭХО-кг от 14.06.2021: ВПС. Аномалия развития МК с недостаточностью МК Шст.(аномалия папиллярных мышц МК). Не исключается

инфекционный эндокардит. Дилатация всех отделов сердца. Относительная недостаточность ТК – Шст.ВЛГ.

- УЗИ от 18.06.2021: данные за тромб печеночного сегмента нижней полой вены, гепатомегалию, асцит (рис.3).

Figure 3 goes here. File name: Figure 3 Ultrasound from 18.06.2021.jpeg

Рис. 3. УЗИ от 18.06.2021: данные за эмбологенный тромб печеночного сегмента нижней полой вены, гепатомегалию, асцит

Проведено лечение: ибупрофен по 1 таб. 2 раза в день №8, фуросемид по 1,5 мл. 2 раза в день в/м, верошпирон по 1 таб. 2 раза в день.

Ампициллин по 1 гр. 4 раза в день в/в струйно, гентамицин по 60 мг. 2 раза в день в/в струйно №8, урсодекс по 1 капсуле 1 раз в день, панангин по 1 таб. 3 раза в день, омега-3 по 1 капсуле утром перед едой №1.

Гепарин по 800 Ед (0,2) 4 раза в день №4, затем по 1250 Ед (0,25) 4 раза в день п/к вокруг пупка.

Рекомендован контроль ЭХОКГ, ЭКГ через неделю, УЗИ органов брюшной полости повторить 24.06.2021, кровь на свертывающую систему каждые 3 дня, кровь на прокальцитонин. Продолжить прием препаратов: фуросемид по 1,5 мл. 2 раза в день в/м, ампициллин по 1 гр. 4 раза в день в/в струйно (06:00, 12:00, 18:00, 00:00), верошпирон по 1 таб. 2 раза в день длительно, урсодекс по 1 капсуле 1 раз в день, панангин по 1 таб. 3 раза в день, гепарин по 1250 Ед (0,25) 4 раза в день п/к вокруг пупка.

В целом, дети менее подвержены развитию **тяжелых форм коронавирусной инфекции (Karikalan S. 2022)**. Однако, в случае наличия у них **серьезных патологий сердца**, при инфицировании **COVID-19**, следует учитывать их предшествующее состояние и иметь ввиду возможности развития поражений, обусловленных нарушениями свертывающей системы крови.

На клинических примерах продемонстрирована проблема выявления и лечения тромбоза правого предсердия и печеночного сегмента нижней полой вены у детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

Коагуляционные изменения, связанные с COVID-19, предполагают наличие гиперкоагуляционного состояния, увеличивающего риск тромбэмболических осложнений. В зоне риска тромбоза находятся все дети в постковидном периоде, в том числе пациентов с ВПС.

Исходя из представленных клинических случаев, возможен вывод о необходимости применения фармакологической профилактики тромбозов у всех пациентов группы риска, перенесших COVID-19 и рекомендовать назначение им профилактических доз антикоагулянтов. Пациентам ВПС, перенесшим коронавирусную инфекцию, необходим регулярный эхографический контроль!

Всегда следует оценивать риски, прежде чем пациент перестанет принимать обычные лекарства.

Ранее существовавшая патология сердца (ВПС) является основным фактором риска неблагоприятного исхода (Bigdelian H. 2021; WHO 2021; Klok F.A. 2020).

Совсем недавно появились отдельные публикации о повышенном риске осложнений от коронавируса у пациентов, принимающих такие лекарства, как каптоприл, эналаприл, лозартан и др. Однако пока нет достоверных доказательств данного

предположения. По этой причине, рекомендации кардиологических обществ на данный момент не содержат указаний на то, что лечение этими препаратами следует приостановить.

с) *Клинический случай тромбоза сосудов нижних конечностей у относительно здорового ребенка после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19*

Ребенок К.С. 20.09.2005 года рождения, 16 лет

Дата поступления в отделение кардиоревматологии: 25.03.2022

Клинический диагноз: Постковидный синдром, вторичный антифосфолипидный синдром: окклюзионный тромбоз общей и наружной подвздошных вен слева и наружной подвздошной вены справа, поверхностной бедренной вены слева, острое течение (ассоциированная SARS-COV-2 инфекцией). Состояние после имплантации кава-фильтра от 26.01.2022г. Синдром Мэя-Тернера.

Летом 2021 года ребенок перенес COVID-19 (ПЦР +). В январе 2022 года находился в контакте с больным COVID-19, отмечалась лихорадка. В конце января внезапно появились сильные боли в левой нижней конечности и подвздошной области, в амбулаторных условиях проведено УЗИ сосудов нижних конечностей, где был выявлен акустически свежий окклюзионный тромбоз общей подвздошной вены (ОПВ), нисходящий тромбоз нижней подвздошной вены (НПВ), общей бедренной вены (ОБВ) слева.

26.01.2022 госпитализирован в частную клинику "Бикард" с диагнозом: Синдром Мэя-Тернера. Тромбоз общей и наружной подвздошных вен слева и наружной подвздошной вены справа. АФС ассоциированный с СКВ.

По тяжести состояния, в экстренном порядке проведена ангиография, в связи с острым тромбозом был имплантирован кава-фильтр и проведена инфузия актилизой, антикоагулянтная терапия. На этой терапии: полная посттромботическая реканализация. Через день отмечался рецидив тромбоза, стаз крови в венах голени.

Лабораторно маркеры АФС и СКВ: повышение антител к кардиолипину IgM, IgG, IgA изотипов в высоких титрах; В2 гликопротеину IgM, IgG, IgA изотипов в высоких титрах, Д-Димер 10000 нг/мл, СРБ-180 мг/л, ускоренное СОЭ до 43 мм/ч. Госпитализируется в отделение кардиоревматологии НЦОМид для уточнения диагноза и подбора терапии.

Общее состояние при госпитализации тяжелое. Отек и уплотнение на всем протяжении левой нижней конечности. Гиперемия кожи по внутренней поверхности левой голени, местная гипертермия. В легких дыхание без хрипов. ЧД 18 в мин SpO2-99%. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 88-98 в минуту, АД - 110/70. Живот мягкий, боли вокруг пупка, печень не увеличена.

Лабораторно

Figure 4 goes here. File name: Figure 4General blood test.jpeg

Рисунок 4. Показатели анализа крови

ОАМ (от 28.03.21): цвет сол/желтый, прозрачная, отн.плотность-1020, реакция кислая, белок нет, глюкоза-отр., эпит пл. 3-4-4, лейкоциты 2-3-4-4, соли оксл. +, анализ мочи по Ничепоренко лейкоциты 2750

ОАМ (от 12.04.21): цвет сол/желтый, прозрачная, отн.плотность-1013, реакция кислая, белок нет, глюкоза-отр., эпит пл. един., лейкоциты 1-1-3, соли оксл. +

Биохим. ан. крови(от 28.03.22): СРБ – 20,0 мг/л, общ билирубин-8,45 мкмоль/л, тимоловая проба- 2,43 ед,

общий белок – 77,1 г/л, мочевины – 4,51 ммоль/л, креатинин- 68,3 мкмоль/л, сахар крови-5,52; АСТ-63,2, АЛТ-99,5, АСЛО +, РФ – отр., Са -2,13, Fe – 8,4 ммоль/л, Р-1,29

(31.03.22): Вр. свертывание по Ли –Уайту – 9'38", ПТВ-14,3"; ПТИ-85,7%, МНО-1,17, АЧТВ – 25,3", фибриноген – 3,9%

(04.04.22): ПТВ-12,7"; ПТИ-98,4%, МНО-1,03, АЧТВ – 24,1", фибриноген – 4,2

Биохим. ан. крови(от 08.04.22): общ билирубин-7,73 мкмоль/л, тимоловая проба- 3,51 ед, общий белок – 70 г/л, мочевины – 5,37 ммоль/л, креатинин- 77,4 мкмоль/л, сахар крови-4,47; АСТ-15, АЛТ-43,0, Са -2,29, Р – 1,43

Таблица 8: Свертывающая система крови

Дата обследования	ПТВ	ПТИ	МНО	АЧТВ	Фибриноген
08.04.2022	13,1"	95,2%	1,06	24,0"	4,2%
12.04.2022	15,5"	76,1%	1,28	38,0"	4,3%
14.04.2022	15,6"	75,3%	1,28	32,0"	3,9%

Аутоиммунная диагностика (от 06.02.2022): Антифосфолипидный синдром АТ к кардиолипину 890,0 МЕ/мл (норма 0-10); антитела к бета-2 гликопротеину -580,0 МЕ/мл (норма 0-10); волчаночный антикоагулянт -1,23+

Аутоиммунная диагностика (от 31.03.2022): Антитела к кардиолипину IgG -90,46, IgM-35,75, антиядерные антитела на субстрате клеток HELLP-2 –свечение отсутствует

Генетическое исследование (от 08.02.22): тромбофилия расширенная. Выявлен полиморфизм в гетерозиготной форме, предрасполагающий к нарушению обмена фолатов, гипергомоцистемии.

Ультразвуковая диагностика патологии вен нижних конечностей (от 22.03.22): состояние после имплантации кава-фильтра в области фильтра тромб 23x18 мм. Левая нижняя конечность: данные за окклюзионный тромбоз ОПВ, тромбоз НПВ, тромбоз ОБВ, ПБВ и вен голени с признаками начальной реканализации на ОБВ. Артерии – кровоток магистральный не измененный, прослеживается на всем протяжении до стоп. Правая нижняя конечность: глубокие и п/к вены н/к проходимые, сжимаемы, компрессионные пробы положительные, клапаны состоятельные. Прокрашивание в режимах ЦДК и ЭД полное. Артерии – кровоток магистральный, не низменный, прослеживается на всем протяжении доступа (рис.5).

Figure 5 goes here. File name: Figure 5State after implantation.jpeg

Рис. 5. 06.04.22: Состояние после имплантации кава-фильтра, НПВ и зона фильтра проходимые, без признаков тромбоза. Левая нижняя конечность данные за окклюзионный тромбоз ОПВ, тромбоз НПВ, тромбоз ОБВ, ПБВ и вен голени с признаками начальной реканализации на ОБВ. Артерии – кровоток

магистральный не измененный, прослеживается на всем протяжении до стоп.

ЭКГ: вариант нормы.

В отделение проведена терапия: фраксипарин 0,6 х3 п/к №2 → 0,6 х 2 п/к №1 → 0,6 х3 п/к №1 → 0,6 х2 п/к №1 → 0,3 х2 п/к №1 → 0,3 х1 п/к №1; авето 500 мг х 1 раз в день №6; декса 8мг → 16мг → 8мг на физ.р-ре 100,0 с переходом на медрол в таблетках; цефтри 2,0 в/в кап. №5; плаквенил 1 таб.в обед №19; местно аппликации с мазью Вишневского; Биовен моно (внутривенный иммуноглобулин) 0,4 гр/кг(курсовая доза в течение 5 дней); варфарин 1таб. №5 → 2 таб утром №9; медрол 16мг утр.1 таб.,1 таб обед → утр.1 таб.,1 таб обед,1/2 вечером; аспирин кардио 0,1 вечером; эналаприл ½ таб х 2 раза в день №4 → ½ утром №2

В результате лечения состояние мальчика значительно улучшилось, болевой синдром не беспокоит, визуальных изменений со стороны левой конечности нет, хотя при проведении УЗДГ сосудов признаки тромбоза сохраняются, появилась частичная реканализация сосудов.

В данном клиническом случае COVID-19 спровоцировал развитие аутоиммунного состояния, подобного АФЛ синдрому, называемого «COVID-19-индуцированный АФЛ - подобный синдром». Антифосфолипидный синдром – аутоиммунное заболевание, которое манифестирует как венозный или артериальный тромбоз.

Подтверждением данного заболевания явилось повышение титра антител к бета-2-гликопротеину-1 или кардиолипину, повышенная концентрация волчаночного антикоагулянта. У многих пациентов с COVID-19 отмечается удлинение АЧТВ, что может быть маркером повышения уровня волчаночного антикоагулянта (Radke, Frenzelt 2020).

Повышение уровня волчаночного антикоагулянта у пациентов с COVID-19 ассоциируется

со значительным увеличением риска тромботических осложнений, данный маркер может быть использован для отбора пациентов, которым целесообразно вводить полную (лечебную) дозу гепарина (Karikalan S. 2022).

АФЛ синдром может быть преходящим у генетически предрасположенных пациентов. Катастрофический антифосфолипидный синдром при тяжелом течении COVID-19 не исключает вероятности развития в качестве одного из проявлений тромбофилии, имеющей место у таких пациентов.

d) *Клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии у ребенка после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19*

Девочка С.А. 2017 года рождения (3 года).

Основной диагноз: ОНМК. Ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии справа, с диффузным поражением правого полушария, вследствие перенесенной коронавирусной инфекции. Левосторонняя гемиплегия.

Сопутствующий: Нephропатия. Антибиотико-ассоциированная диарея. Железодефицитная анемия умеренной степени. Острый фарингит. Двусторонний конъюнктивит. Минимальная недостаточность митрального клапана.

Ребенок от 6 беременности 5 родов. Беременность протекала на фоне токсикоза до 3-4 месяцев, перенесла ОРВИ в 1 триместре. Состоит на учете с 3 недели. Анализы на ВУИ - отрицательные. Во время беременности на 2-3 триместре повышалось АД. Роды в сроке 39 недель, экстренные, путем КС по причине повышения АД до САД 210 мм рт.ст. ВПР 3400 гр. Закричала сразу, к груди приложена на 2 день, сосала активно. Полученные прививки – по календарю.

Наследственность не отягощена. Родственные браки отрицает. Во время беременности принимала йодомарин, элевит, фолиевую кислоту.

Ребенок перенес COVID-19 (от 04.07.2020. ПЦР SARSCoV-2 положительный)

28.07.20 утром ребенок стал вялым, отсутствовал аппетит, отмечалось резкое ограничение движений в левых конечностях. В этот же день обратились в поликлинику по месту жительства, где был однократный приступ судорог на фоне лихорадки. Введен диазепам в/м, ребенок был госпитализирован в реанимацию по тяжести состояния в угнетенном сознании, с наличием судорог тонико-клонического характера с потерей сознания, аффектами, на фоне повышения температуры тела до 39 градусов. Присутствовало ограничение движений в левых конечностях, наличие геморрагических высыпаний на нижних конечностях. По тяжести состояние была госпитализирована в реанимацию.

Выявлены МРТ признаки энцефалита справа, ОНМК по ишемическому типу справа, и выставлен диагноз “Менингоэнцефалит неуточненной этиологии. ОНМК по ишемическому типу. Двусторонняя пневмония”.

Получено лечение: антибактериальная, гормональная, инфузионная и симптоматическая терапии. Динамики не наблюдалось, состояние ребенка оставалось тяжелым, температура тела была в пределах 37,7-38,5С.

Неврологический статус: Сознание - кома (3 б по ШКГ). На осмотр не реагирует. На звуковые раздражители не реагирует. Череп округлой формы. БР закрыт. Зрачки диаметром средней величины, D=S, реакция зрачков на свет отсутствует, D=S. Движения глазных яблок нет. Косоглазия нет, нистагма не отмечено. Лицо симметричное. Мышечный тонус понижен по гипотоническому типу во всех конечностях, D<S. Левосторонняя гемиплегия. Сухожильные рефлексы справа снижены, слева отсутствуют. Ригидность затылочных мышц.

NIHSS на момент поступления в НЦОМид (7 день инсульта)- 26 б.

NIHSS на 10 день инсульта- 26 б.

NIHSS на 17 день инсульта- 21 б.

Соматический статус. Состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики и признаков интоксикации.

Кожа и видимые слизистые бледной окраски, отмечалась геморрагическая сыпь на нижних конечностях до 11 дня болезни. Шелушение кожи подушечек пальцев рук и ног и миастиния появились на 25 день болезни. Затылочные и околоушные лимфатические узлы были увеличены, безболезненные. Зев гиперемирован. Носовое дыхание свободное. Над легкими дыхание жесткое. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, печень и селезенка не увеличены. Стул жидкий, без патологических примесей, до 6-7 раз в день. Мочеиспускание через мочевого катетер. Питание через назогастральный зонд до 22 дня болезни. После восстановления глотания, у ребенка отмечалась булимия.

Данные лабораторного обследования:

Исследование мазка на ПЦР COVID 19 – положительный (от 04.08.20г);

Исследование крови на SARS CoV – 2, IgG COVID 19 – КП 7,8; антитела к коронавирусу SARS CoV – 2, IgM COVID 19 – КП 1,07 (от 21.08.20г).

Ферритин – 82,1; нг/млД – димер 5,10 мг/мл; Фибриноген «А» - 9,4 г/л вр. рекальцификации 115, ПТВ 20, ПТИ 80,0; МНО 1,2; АЧТВ 40.

общий белок - 40,0 г/л;

прокальцитонин 0,6 нг/мл;

СРБ отрицательный.

Данные инструментального обследования:

МРТ от 31.07.20г. - признаки, наиболее вероятно, как проявление энцефалита справа. Не исключено ОНМК по ишемическому типу.

Figure 6 goes here. File name: Figure 6MRI from 31.07.2020.jpeg

Figure 7 goes here. File name: Figure 7MRI from 31.07.2020.jpeg

Рис. 6, 7. МРТ от 31.07.2020 г. - признаки, наиболее вероятно, как проявление энцефалита справа. Не исключено ОНМК по ишемическому типу.

Figure 8,9 goes here. File name: Figure 6 MRI Angiography from 07.08.2020.jpeg

Рис. 8, 9. МРТ ангиография от 07.08.2020г – картина обеднения конечных ветвей средних и задних мозговых артерий с обеих сторон. Гипоплазия поперечного синуса слева

УЗИ головного мозга – тромбоз в БСМА справа

ЭХО КГ– минимальная недостаточность митрального клапана, тахикардия.

ЭКГ– ритм синусовый. ЧСС 160 уд. в мин. ЭОС отклонена вправо. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенограмма органов грудной клетки: двусторонняя прикорневая пневмония.

Лечение патогенетическое (антиагрегантная и гормонотерапия), симптоматическое (НПВС, инфузионная и антибиотикотерапии).

После проведенной терапии отмечалась положительная динамика: Ферритин - 30,84 нг/мл; D-димер - 0,53; Фибриноген А - 4,6.

На рентгенограмме органов грудной клетки в динамике определяется инфильтрация с обеих сторон в стадии рассасывания. NIHSS (36 день инсульта)- 13 б.

Данный клинический случай является подтверждением возможного нарушения мозгового кровообращения вследствие перенесенной коронавирусной инфекции.

Поражение ЦНС в данном случае может быть следствием мультисистемного синдрома, при котором поражаются сразу несколько систем детского организма. Разумеется, возможны другие причины ишемического инсульта у детей, например, анатомические особенности сосудов.

Хотя дети переносят COVID-19 легче взрослых, в редких случаях у них развиваются опасные неврологические синдромы. Как показал международный экспертный обзор, опубликованный в TheLancet, у пациентов младшего возраста, переболевших COVID-19, возможны поражения головного мозга (вплоть до инсульта), нервной ткани и позвоночника (ReyesGil M. 2019; ESO 2023; Bowles L. 2020; HarzallahI. 2020)

Антикоагулянтная терапия желательна должна быть представлена пероральным приемом антикоагулянтных препаратов и мониторироваться показателями МНО и АЧТВ ежедневно в остром периоде инсульта.

III. Обсуждение

Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного

статуса и более рационального подхода к профилактическим мероприятиям у данной категории лиц.

Кроме того, значимость нарушений свертываемости крови у детей, перенесших COVID-19, становится все более очевидной, поскольку у значительной части пациентов развиваются, иногда нераспознанные, венозные и артериальные тромбозомболические осложнения.

Тромбообразование (артериальные и венозные тромбозы, микро- и макро-) у пациентов, перенесших COVID-19, может быть вызвано эндотелиальной дисфункцией и эндотелиитом, «цитокинным штормом», гипоксическим повреждением, гиперкоагуляцией и/или повышенной активностью тромбоцитов. На сегодняшний день роль хронического воспаления (в первую очередь, эндотелиита – васкулита с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями) и других иммунных реакций считается главной теорией патогенеза постковидного синдрома.

С повышенным тромбообразованием связана высокая частота тромботических осложнений ковидной инфекции, обусловленных повышением факторов прокоагуляции, таких как фибриноген, D-димер, протромбиновое время.

Все это определяет сложность подбора медикаментозной патогенетической терапии данной вирусной инфекции, в частности применения антикоагулянтов, вследствие риска геморрагических осложнений, как в остром периоде заболевания, так и после – в форме отсроченных тромбозомболических осложнений.

Исходя из результатов исследования, можно сделать заключение о необходимости строго применять фармакологическую профилактику тромбозов у всех пациентов, перенесших COVID-19, группы риска, и настоятельно рекомендовать профилактические дозы антикоагулянтов.

На сегодняшний день особо актуальным остается вопрос: является ли постковидный синдром осложнением COVID-19 или продолжающимся патологическим процессом, что является принципиальным условием для обоснования тактики ведения пациентов.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляя ряд клинических случаев тромботических осложнений у детей после перенесенной COVID-19, авторы стремились подтвердить теоретические предположения о вероятности таких осложнений и их разнообразии. В данном сообщении отражены варианты тромботических осложнений после коронавирусной инфекции у детей с ВПС, а также случаи тромбозов вен конечностей и

сосудов мозга у детей с неблагоприятным преморбидным фоном.

С нашей точки зрения, представленные данные должны аргументировать клиницистов на возможное более раннее применение превентивных мер по отношению к тромботическим осложнениям у всех пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, а также на раннее выявление начальных признаков таких осложнений.

В связи с этим необходима разработка и апробация алгоритмов профилактики тромботических осложнений у детей с перенесенной новой коронавирусной инфекцией независимо от ее тяжести.

На данном этапе еще предстоит дальнейшее обобщение клинического материала по ближайшим и отдаленным исходам тромбозов сосудов различных систем организма, что будет основой и доказательной базой необходимости совершенствования лечения и реабилитации постковидных осложнений, обусловленных формированием дефектов гемостаза.

Литература

1. Lim W, Tin S, Breittling M, Grodman R, Diaz K. A Case of Intracardiac Thrombus in a Recovery Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patient. *Cureus*. 2022 Jan 5; 14(1): e20972. doi: 10.7759/cureus.20972. PMID: 35154950; PMCID: PMC8816465.
2. Karikalan S, Sharma M, Chandna M, et al. (March 06, 2022) Intracardiac Thrombus in Coronavirus Disease-2019. *Cureus* 14(3): e22883. doi:10.7759/cureus.22883
3. Bigdelian H, Sedighi M, Sabri MR, Dehghan B, Mahdavi C, Ahmadi A, Ghaderian M, Rahimi H, Sadeghizadeh A, Emadoleslami M, Mostafavi SN, Saleh R, Javadi N, Derakhshan M, Pourmoghaddas Z, Sarfarazi Moghadam S. Case Report: Acute Intracardiac Thrombosis in Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Pediatr*. 2021 Jun 25; 9: 656720. doi: 10.3389/fped.2021.656720. PMID: 34249807; PMCID: PMC8267003.
4. Radke RM, Frenzel T, Baumgartner H, et al Adult congenital heart disease and the COVID-19 pandemic *Heart* 2020;106:1302-1309.
5. Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3; 3(8): e2017539. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17539. PMID: 32785632.
6. Likely increase in the risk of death or disability from stroke during the COVID-19 pandemic. The European Stroke Organisation (ESO) statement. By: Bart van der Worp, ESO President, Else Charlotte Sandset, ESO Secretary General, Martin Dichgans,

ESO President Elect, Valeria Caso, ESO Past President. 2023 <https://eso-stroke.org/likely-increase-in-the-risk-of-death-or-disability-from-stroke-during-the-covid-19-pandemic/>

7. World Health Organization. Covid-19 (2021). Available online at: <https://covid19.who.int> (accessed October 5, 2021).
8. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* (2020) 191:145–7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
9. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, MacDonald V, Green L, Sivapalaratnam S, Pasi KJ, MacCallum P. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16; 383(3): 288-290. doi: 10.1056/NEJMc2013656. Epub 2020 May 5. PMID: 32369280; PMCID: PMC7217555.
10. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Frequency of lupus anticoagulant in COVID-19 patients. *J ThrombHaemost*. 2020 Oct; 18(10): 2778. doi: 10.1111/jth.14937. PMID: 32470207; PMCID: PMC7283640.

ИНФОРМИРОВАНИЕ СОГЛАСИЕ

«От пациента (родителя, законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания ДД.ММ.ГГГГ)»).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Клиническое наблюдение выполнено в рамках Научно-исследовательской работы Национального Центра охраны материнства и детства при финансовой поддержке Министерства образования и науки Кыргызской Республики,

Конфликт интересов отсутствует.