

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННОМ ТРОМБОЗЕ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА

Билалов Э. Н.¹, Орипов О. И.², Билалов Б. Э.³, Имомалиева К. М.⁴

¹ Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Офтальмологии Ташкентской медицинской академии, dr.ben58@mail.ru; +998909070032; <https://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

² PhD, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентской медицинской академии, okil.oripov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8705-3740>

³ PhD, ассистент кафедры Офтальмологии Ташкентской медицинской академии, tmaglaz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2255-2880>

⁴ PhD, ассистент кафедры Офтальмологии Ташкентской медицинской академии, kamila.imomalieva@tma.uz; <https://orcid.org/0000-0003-4047-2216>

Аннотация. Актуальность. Вопросы лечения при тромбозе кавернозного синуса были изучены недостаточно вследствие редкой встречаемости данного осложнения. **Цель исследования.** Изучить клинико-лабораторную эффективность медикаментозной терапии при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса (ТКС). **Материал и методы исследования.** Всего исследование включало 26 пациентов, получавших только консервативное лечение. 14 пациентов (53,8%) из 26 получали консервативное лечение по показаниям, так как они не имели гнойно-некротических осложнений ЧЛО и орбиты, требующих хирургического лечения. Остальные 12 пациентов (46,2%) из 26 также получали консервативное лечение несмотря на наличие показаний к хирургическому лечению, связанных с гнойно-некротическими процессами в полости носа, околоносовых пазух и орбите, но по разным причинам не получившие его. Эффективность терапии оценивали через 3 месяца наблюдения с учетом следующих критериев: смерть; частота перехода патологического процесса на здоровый глаз; частота развития гнойно-некротического процесса, то есть появления показаний к оперативному лечению; развитие фронтального энцефалита; развитие кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии. **Результаты и выводы.** Результаты исследования эффективности консервативной терапии показали, что в случаях COVID-19 ассоциированного ТКС, при которых не развились тяжелые гнойно-некротические поражения ЧЛО и орбиты, требующие хирургического вмешательства, рациональная консервативная терапия позволяет добиться положительной динамики и предотвратить развитие осложнений ТКС. При этом основными лабораторными индикаторами эффективности лечения следует считать: достижение уровня АЧТВ выше 30 сек; 2 и более кратное снижение уровня D-димеров; 2 и более кратное снижение уровня ферритина; снижение прокальцитонина ниже 0,25 мкг/л.

Ключевые слова: COVID-19; тромбоз кавернозного синуса; медикаментозная терапия.

Для цитирования:

Билалов Э. Н., Орипов О. И., Билалов Б. Э., Имомалиева К. М. Медикаментозное лечение при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса. Передовая офтальмология. 2023; 3(3):51-55

MEDICAL TREATMENT FOR COVID-19 ASSOCIATED CAVERNOUS SINUS THROMBOSIS

Bilalov E. N.¹, Oripov O. I.², Bilalov B. E.³, Imomalieva K. M.⁴

¹ Doctor of medical sciences, professor. Head of the Department of Ophthalmology Tashkent Medical Academy, dr.ben58@mail.ru; +998909070032; <https://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

² PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, okil.oripov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8705-3740>

³ PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, tmaglaz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2255-2880>

⁴ PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Tashkent Medical Academy, kamila.imomalieva@tma.uz; <https://orcid.org/0000-0003-4047-2216>

Abstract. Relevance. The issues of treatment for cavernous sinus thrombosis have not been studied enough due to the rare occurrence of this complication. **Purpose of the study.** To study the clinical and laboratory efficacy of drug therapy for COVID-19 associated cavernous sinus thrombosis (CST). **Materials and methods.** In total, the study included 26 patients who received only conservative treatment. 14 patients (53.8%) out of 26 received conservative treatment according to indications, since they did not have purulent-necrotic complications of the maxillofacial area and orbit requiring surgical treatment. The remaining 12 patients (46.2%) out of 26 also received conservative treatment despite the presence of indications for surgical treatment associated with purulent-necrotic processes in the nasal cavity, paranasal sinuses and orbit, but for various reasons did not receive it. The effectiveness of therapy was evaluated after 3 months of observation, taking into account

the following criteria: death; the frequency of the transition of the pathological process to a healthy eye; the frequency of development of a purulent-necrotic process, that is, the appearance of indications for surgical treatment; development of frontal encephalitis; development of bleeding on the background of anticoagulant therapy. **Results.** The results of the study of the effectiveness of conservative therapy showed that in cases of COVID-19 associated CST, in which severe purulent-necrotic lesions of the maxillofacial area and orbit that require surgical intervention did not develop, rational conservative therapy makes it possible to achieve positive dynamics and prevent the development of complications TKS. At the same time, the following should be considered as the main laboratory indicators of the effectiveness of treatment: achieving an APTT level above 30 seconds; 2 or more fold decrease in the level of D-dimers; 2 or more fold decrease in the level of ferritin; decrease in procalcitonin below 0.25 µg / l.

Keywords: COVID-19; cavernous sinus thrombosis; drug therapy.

For citation:

Bilalov E. N., Oripov O. I., Bilalov B. E., Imomaliyeva K. M. Medical treatment for COVID-19 associated cavernous sinus thrombosis. *Advanced ophthalmology.* 2023;3(3):51-55

COVID-19 БИЛАН БОҒЛИҚ КАВЕРНОЗ СИНУС ТРОМБОЗИНИ МЕДИКАМЕНТОЗ ДАВОЛАШ

Билалов Э. Н.¹, Орипов О. И.², Билалов Б. Э.³, Имомалиева К. М.⁴

¹Тиббиёт фанлари доктори, профессор. Офтальмология кафедраси мудири, Тошкент тиббиёт академияси, dr.ben58@mail.ru; +998909070032; <https://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

²PhD, офтальмология кафедраси ассистенти, Тошкент тиббиёт академияси, okil.oripov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8705-3740>

³PhD, офтальмология кафедраси ассистенти, Тошкент тиббиёт академияси, tmaglaz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2255-2880>

⁴PhD, офтальмология кафедраси ассистенти, Тошкент тиббиёт академияси, kamila.imomaliyeva@tma.uz; <https://orcid.org/0000-0003-4047-2216>

Аннотация. Тадқиқот мақсади. COVID-19 билан боғлиқ каверноз синус тромбозини (КСТ) медикаментоз терапиясининг клиник ва лаборатор самарадорлигини ўрганиш. **Материал ва тадқиқот усуллари.** Тадқиқот фақат консерватив даво олган жаъми 26 беморни ўз ичига олган. 26 нафар бемордан 14 нафари (53,8%) кўрсатмаларга кўра консерватив даво олдилар, чунки уларда жарроҳлик даволашни талаб қиладиган юз-жағ соҳаси ва орбитанинг йирингли-некротик асоратлари бўлмаган. 26 бемордан қолган 12 бемор (46,2%) ҳам бурун бўшлиғида, бурун атрофи бўшлиқларида ва орбитадаги йирингли некротик жараёнлар билан боғлиқ хирургик даволаш учун кўрсатмалар мавжудлигига қарамасдан турли сабабларга кўра консерватив даво олган. Терапия самарадорлиги 3 ойлик кузатувдан сўнг қуйидаги мезонларни ҳисобга олиниб баҳоланди: ўлим; патологик жараённинг соғлом кўзга ўтиш частотаси; йирингли некротик жараённинг ривожланиш частотаси, яъни жарроҳлик даволаш учун кўрсатмалар пайдо бўлиши; фронтал энцефалитнинг ривожланиши; антикоагулянт терапия фонида қон кетишининг ривожланиши. **Натижалар.** Консерватив терапия самарадорлигини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 билан боғлиқ бўлган КСТ ҳолатларида хирургик аралашувни талаб қиладиган юз-жағ соҳаси ва орбитанинг оғир йирингли некротик жараёнлар ривожланмаган бўлса, рационал консерватив терапия ўтказиш ижобий динамикага эришишга ва КСТ асоратларининг ривожланишига йўл қўймаслик имконини беради. Шу билан бирга, даволаниш самарадорлигининг асосий лаборатория кўрсаткичлари сифатида қуйидагиларни эътиборга олиш керак: 30 секунддан юқори ФҚТВ даражасига эришиш; Д-димерлар ва ферритин даражасининг 2 ёки ундан кўп марта пасайиши; прокальцитониннинг 0,25 мкг / л дан паст бўлиши.

Калит сўзлар: COVID-19; каверноз синус тромбози; медикаментоз терапия.

Иқтибос учун:

Билалов Э. Н., Орипов О. И., Билалов Б. Э., Имомалиева К. М. COVID-19 билан боғлиқ каверноз синус тромбозини медикаментоз даволаш. *Илғор офтальмология.* 2023;3(3):51-55

Актуальность. Анализ доступной литературы показывает, что вопросы лечения при тромбозе кавернозного синуса (ТКС) были изучены недостаточно вследствие редкой встречаемости данного осложнения в «мирное» время [1,3,6,7,8,9,10]. Наличие большой выборки пациентов позволило глубже изучить эффективность различных компонентов консервативной терапии и хирургического лечения последствий ТКС. При этом сразу стоит отметить, что под хирургическим лечением подра-

зумеваются не манипуляции, направленные на удаление тромба, так как технически подобное вмешательство невозможно вследствие сложного анатомо-топографического строения кавернозного синуса и отсутствия возможного хирургического или эндоваскулярного доступа к нему. В данном случае хирургическое лечение подразумевает манипуляции, направленные на борьбу с гнойно-некротическими процессами в челюстно-лицевой области, в том числе орбите и ее структурах [2,4,5].

В связи с тем, что данная патология, ассоциированная с COVID-19, во многих аспектах отличается от классического варианта ТКС, вначале не была сформирована какая-либо общая концепция и принципы ведения пациентов, вследствие чего подходы к лечению отличались. По мере накопления опыта начала складываться общая концепция течения данного осложнения и были определены основные ее закономерности, что позволило прийти к первичному алгоритму ведения пациентов и понять в каких случаях следует использовать тот или иной метод лечения.

Цель исследования. Изучить клинико-лабораторную эффективность медикаментозной терапии при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса.

Материал и методы исследования. Всего исследование включало 26 пациентов, получавших только консервативное лечение. 14 пациентов (53,8%) из 26 получали консервативное лечение по показаниям, так как они не имели гнойно-некротических осложнений ЧЛО и орбиты, требующих хирургического лечения. Они составили группу I. При этом у всех пациентов отмечался гемисинусит, однако, он протекал без значительного скопления гноя в ОНП и не осложнялся развитием некроза. В связи с этим симптомы гемисинусита были купированы с помощью консервативных методов лечения. У 12 пациентов (85,7%) из 14 ТКС протекал по типу синдрома Джефферсона и лишь у 2 по типу полного ТКС.

Остальные 12 пациентов (46,2%) из 26 также получали консервативное лечение несмотря на наличие показаний к хирургическому лечению, связанных с гнойно-некротическими процессами в полости носа, околоносовых пазух и орбите. Они составили группу II. Причиной невыполнения хирургических операций явилось невозможность их проведения в связи с тяжелым соматическим статусом пациентов (41,7%), отказ от операции (33,3%) и отсутствие возможности проведения хирургического лечения у 25%, которое было связано с тем, что осложнение развилось в период, когда операции при ТКС на территории ЛПУ страны не выполнялись, то есть это были первые случаи ТКС ассоциированного с COVID-19

и тактика не была определена. У 75% пациентов из этой выборки развивался полный ТКС и лишь у 25% по типу синдрома Джефферсона.

Консервативная терапия у пациентов включала следующие компоненты:

I. Системная медикаментозная терапия.

1. Антикоагулянтная терапия. Предпочтение отдавалось низкомолекулярным гепаринам (доза рассчитывалась в зависимости от веса пациента, препарат вводился двухкратно в течении суток, чаще всего использовался эноксипарин в дозе 0,4–0,6 2 раза в сутки); гепарин (доза рассчитывалась в зависимости от веса пациента, предпочтение отдавалось введению в виде непрерывной суточной инфузии с помощью дозатора), ривороксабан (вводился как альтернатива гепарину после стабилизации состояния).

2. Антибактериальная терапия: комбинация 2 или 3 антибиотиков с определением чувствительности. Антибактериальная терапия продолжалась в течение 10–15 дней до нормализации лабораторных показателей.

3. Противогрибковая терапия: амфотерицин Б при отсутствии противопоказаний или Флюконазол. Препараты вводились внутривенно капельно через день.

4. Нестероидные противовоспалительные препараты.

5. Нейротрофические препараты: нейрометаболики и витамин В-комплекс.

6. Симптоматическая терапия.

II. Местная медикаментозная терапия.

1. Антибактериальные глазные капли.

2. НПВС в виде глазных капель.

Продолжительность консервативного лечения варьировала от 14 до 25 дней в зависимости от стабилизации состояния и нормализации клинико-лабораторных показателей.

Эффективность терапии оценивали через 3 месяца наблюдения с учетом следующих критериев: смерть; частота перехода патологического процесса на здоровый глаз; частота развития гнойно-некротического процесса, то есть появление показаний к оперативному лечению; развитие фронтального энцефалита; развитие кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

Также для проведения статистической

Таблица 1.
Частота развития осложнений ТКС в группе I (n=14).

Показатель	Группа I	Группа II
	n (%)	
Летальный исход	–	10 (83,3%)
Переход патологического процесса на здоровый глаз	1 (7,1%)	6 (50%)
Прогрессирование гнойно-некротического процесса	2 (14,2%)	–
Развитие лобного энцефалита	1 (7,1%)	5 (41,7%)
Кровотечения различного генеза на фоне антикоагулянтной терапии	1 (7,1%)	4 (33,3%)

обработки результатов была составлена специальная 10-балльная система оценки тяжести ТКС. Согласно данной шкале, оценивалось наличие 9 симптомов, которое суммарно оценивались в 10 баллов. Несмотря на то, что такие симптомы как птоз, амавроз и офтальмоплегия часто не претерпевают динамики даже при успешном лечении, остальные симптомы при адекватной терапии подвержены динамике, что позволит количественно определить эффективность терапии и оценить достоверность результатов.

Результаты и обсуждение. Как видно из таблицы 1, оценка основных критериев эффективности консервативной терапии показала, что в группе пациентов, где хирургическое лечение было показано, но проведено не было - показатель летальности в течение 3 месяцев наблюдения оказался равен 83,3%.

При этом в группе пациентов, где развивался ТКС, требующий хирургического вмешательства данный показатель был равен нулю, что свидетельствует о том, что гнойно-некротический процесс, развивающийся как осложнение ТКС является основным фактором смертности пациентов.

Так, переход патологического процесса на здоровый глаз в группе пациентов, у которых не наблюдалось выраженного деструктивного процесса в ЧЛО, наблюдался лишь у одного пациента (7,1%), в то время как в сравнительной группе пациентов подобное явление отмечалось в половине случаев (50%). Развитие лобного энцефалита и кровотечения на фоне обширного деструктивного процесса в ЧЛО, несмотря на консервативную терапию, наблюдалось в 41,7% и 33,3% случаев соответственно. В группе с отсутствием выраженных деструктивных процессов в ЧЛО указанные осложнения развивались в 7,1% случаев.

в сравнении с показателем до операции ($p < 0,05$). В группе пациентов, которым требовалось хирургическое вмешательство по поводу гнойно-некротических осложнений ЧЛО и орбиты, но по разным причинам не получившие его, достоверных различий до и после лечения выявлено не было (таб. 2).

Основным индикатором эффективности консервативной терапии являлось не только снижение показателя тяжести ТКС, но и положительная динамика лабораторных показателей. Так, нами были выделены 4 наиболее чувствительных лабораторных показателя, положительная динамика которых коррелирует с положительной динамикой клинических симптомов ТКС. К данным показателям относятся АЧТВ, уровень D-димеров, ферритина и прокальцитонина в крови.

Анализ корреляционной связи показал, что наиболее сильная корреляционная связь была определена между показателем АЧТВ и тяжестью ТКС ($r = -0,668$). Между данными показателями определялась отрицательная связь. То есть показатель АЧТВ, отражающий состояние свертывающей системы крови, можно рассматривать как наиболее чувствительный лабораторный индикатор эффективности терапии у пациентов. Наблюдения показали, что положительная динамика сопровождается повышением показателя АЧТВ выше 30 сек. Прямая корреляционная связь средней силы была также выявлена между тяжестью ТКС и уровнем D-димеров (0,412). Несмотря на то, что данный показатель служит отражением развития тромботического процесса в организме, с экономической точки зрения более целесообразным является использование в качестве динамического индикатора эффективности антикоагулянтной терапии именно показателя АЧТВ. Тем не менее, данный показатель безусловно должен

Таблица 2.
Динамика тяжести течения COVID-19 ассоциированного ТКС (баллы).

	Группа I. Пациенты, не требующие хирургического вмешательства по поводу гнойно-некротических осложнений ЧЛО и орбиты (n=14)	Группа II. Пациенты, которым требовалось хирургическое вмешательство по поводу гнойно-некротических осложнений ЧЛО и орбиты, но по разным причинам не получившие его (n=12)
До лечения	8,85±1,11	9,54±0,56
После лечения	6,12±0,57*	9,13±0,87

* – различия в сравнении с показателями до лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

Количественная оценка динамики тяжести ТКС после консервативного лечения показала, что в группе пациентов, не требующих хирургического вмешательства по поводу гнойно-некротических осложнений ЧЛО и орбиты, отмечалось достоверное снижение среднего показателя тяжести

быть включен в основной перечень исследований для комплексной оценки коагулопатии.

Ферритин при коронавирусной инфекции служит показателем выраженности воспалительного процесса в организме. Исследование показало, что между его значением и тяжестью

ТКС также выявляется прямая средняя корреляционная связь. При этом средние значения СОЭ и СРБ показали наличие лишь слабой корреляции с тяжестью заболевания.

Особого внимания заслуживает анализ показателя прокальцитонина у пациентов. Как известно, данный показатель отражает выраженность бактериальной инфекции в организме. Исследование показало, что показатель лейкоцитов в крови часто не был изменен даже при развитии тяжелых гнойно-некротических осложнений, а в случаях их полного отсутствия наблюдался лейкоцитоз. В этой связи именно определение уровня прокальцитонина является надежным индикатором для решения вопроса о антибиотикотерапии. Исследование показало, что его снижение напрямую ассоциировано с успешным консервативным лечением, а именно с эффективностью антибактериальной терапии.

Таким образом, результаты исследования эффективности консервативной терапии показали, что в случаях COVID-19 ассоциированного ТКС, при которых не развились тяжелые гнойно-некротические поражения ЧЛО

и орбиты, требующие хирургического вмешательства, рациональная консервативная терапия позволяет добиться положительной динамики и предотвратить развитие осложнений ТКС. При этом основными лабораторными индикаторами эффективности лечения следует считать: достижение уровня АЧТВ выше 30 сек; 2 и более кратное снижение уровня D-димеров; 2 и более кратное снижение уровня ферритина; снижение прокальцитонина ниже 0,25 мкг/л.

Заключение. В случаях COVID-19 ассоциированного ТКС, при которых развиваются тяжелые гнойно-некротические процессы в ЧЛО и орбите, консервативная терапия является неэффективной, так при этом отмечается высокий уровень летальности, высокая частота случаев перехода патологического процесса на здоровый глаз и развитие лобного энцефалита. В этой связи при гнойно-некротических последствиях COVID-19 ассоциированного ТКС консервативное лечение следует дополнить хирургическим вмешательством на соответствующих анатомических структурах для ликвидации гнойно-некротических очагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берест ИЕ, Миронец СН. Септический тромбоз кавернозного синуса. Вестник оториноларингологии. 2017;6:72–76. [Berest IE, Mironets SN. Kavernoz sinusning septik trombozi. Otorinolaringologiya byulleteni. 2017;6:72–76. (In Russ.)].
2. Билалов ЭН, Худойбергенов ФЎ, Исроилов РИ, Орипов ОИ. SARS-COV-2 касаллигида кўз олмаси тўкималарида ривожланадиган патоморфологик ўзгаришлар. Передовая офтальмология. 2023;1:41–44. [Bilalov EN, Khudoybergenov G', Israilov RI, Oripov OI. Pathomorphological changes that develop in eyeball tissues in SARS-COV-2 disease. Advanced Ophthalmology. 2023;1:41–44. (In Russ.)], <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.1.1.009>
3. Орипов ОИ, Билалов ЭН, Умаров РЗ. Метод эндоскопической декомпрессии орбиты и зрительного нерва при тромбозе кавернозного синуса. Современные технологии в офтальмологии. 2022;3(43):78–82. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2022-3-78-82>
4. Орипов ОИ, Умаров РЗ, Билалов ЭН. Этиопатогенез и клиническая манифестация тромбоза кавернозного синуса. Проблемы биологии и медицины. 2021;2(127):277–282. <http://pbim.uz/web/upload/1637827162.pdf>
5. Орипов ОИ, Умаров РЗ, Билалов ЭН, Узакон АД. Сравнительный анализ эффективности консервативного и хирургического лечения при COVID-19 ассоциированном тромбозе кавернозного синуса. Вестник Ташкентской медицинской академии. 2021;2:132–136. <https://ttaa.tma.uz/vestnik-pdf/2021/ttaa-2021-2.pdf>
6. Erkin N Bilalov, Okilkhon I Oripov, Ravshan Z Umarov, Gulombay U Khudaibergenov, Bakhodir E Bilalov COVID-19 associated cavernous sinus thrombosis: 2-year follow-up experience. Central Asian Journal of Medicine. 2022;4:36–44.
7. Ebricht JR. Septic thrombosis of the cavernous sinuses. Arch. Intern. Med. 2001;161(22):2671–2676. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.22.2671>
8. Oripov OI, Bilalov EN. COVID-19-associated cavernous sinus thrombosis: a case report. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2021;2(499):69–71. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202126971>
9. Oripov OI, Bilalov EN, Israilov RI, Umarov RZ, Bilalov BE, Khudaibergenov GU. Pathomorphological features of the necrotic orbital wall lesions and orbital soft-tissue lesions in COVID-19-associated cavernous sinus thrombosis: a case report. J.ophthalmol.(Ukraine). 2022;5:71–74. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202257174>
10. Plewa MC, Tadi P, Gupta M. Cavernous Sinus Thrombosis. StatPearls Publishing, StatPearls. Treasure Island (FL). 2019.