

Ю.Д. Левина, А.В. Маркова

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

Научные руководители: ст. преп. С.Н. Чепелев,

канд. мед. наук, доц. Н.А. Роговой

Кафедра патологической физиологии

Кафедра общей хирургии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

J.D. Levina, A.V. Markova

**CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF THE DEVELOPMENT
OF VENOUS THROMBOTIC EVENTS IN COVID-19 INFECTION**

Tutors: senior lecturer S. N. Chepelev,

PhD, associate professor N. A Rogovoy

Department of Pathological Physiology

Department of General Surgery

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Целью исследования явилось проведение анализа клинико-лабораторных показателей у пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной как тромбозом глубоких вен (ТГВ), так и тромбоэмболией лёгочной артерии (ТЭЛА) с пациентами с инфекцией COVID-19 без таких осложнений. В ходе исследования установлено, что венозные тромботические события являются достаточно частым осложнением инфекции COVID-19 (2,6%).

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии, инфекция COVID-19, клинико-лабораторные показатели.

Resume. The aim of the study was to analyze clinical and laboratory parameters in patients with COVID-19 infection complicated by both deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in patients with COVID-19 infection without such complications. The study found that venous thrombotic events are a fairly common complication of COVID-19 infection (2.6%).

Keywords: deep venous thrombosis, pulmonary embolism, COVID-19 infection, clinical and laboratory parameters.

Актуальность. Множество исследований дают основания полагать, что инфекция COVID-19 увеличивает риск развития тромботических осложнений венозного генеза с различной локализацией [1, 4, 9, 10].

Одним из распространенных видов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) является тромбоз глубоких вен (ТГВ) – состояние, которое чаще всего возникает при сочетании нескольких факторов: нарушении свёртываемости крови, замедлении кровотока, повреждении эндотелия сосудистой стенки [1, 3, 5, 8, 9]. К наиболее опасному осложнению ТГВ относится тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). Среди причин, приводящих к ВТЭО указываются как предрасполагающие факторы поражения сердечно-сосудистой системы, характерные для пациентов старших возрастных групп, так и факторы тяжёлого течения инфекционной пневмонии в виде дегидратации, гиподинамии и гиперкоагуляционного синдрома на фоне развития цитокинового шторма, а также

прямая тропность возбудителя COVID-19 инфекции к клеткам эндотелия с развитием эндотелиита и разрушением эндотелиоцитов [1, 2, 4, 6, 7, 10].

Таким образом, представляет интерес выяснение особенностей распространенности таких осложнений инфекции COVID-19, как ТГВ и ТЭЛА, а также их значимость в прогнозе течения заболевания у пациентов и изменениях клинико-лабораторных показателей с целью дальнейшего влияния на их коррекцию.

Цель: проведение анализа клинико-лабораторных показателей у пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной как ТГВ, так и ТЭЛА с пациентами с инфекцией COVID-19 без таких осложнений.

Задачи:

1. Определить процент летальности в исследуемых группах пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной как ТГВ, так и ТЭЛА с пациентами с инфекцией COVID-19 без таких осложнений;
2. Провести анализ изменений клинико-лабораторных показателей у пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной как ТГВ, так и ТЭЛА с пациентами с инфекцией COVID-19 без таких осложнений;
3. Оценить половую предрасположенность к развитию венозных тромботических событий (ТГВ, ТЭЛА) у пациентов с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проведен анализ 737 медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» (г. Минск, Республика Беларусь) в период с мая 2020 г. по апрель 2022 г. с инфекцией COVID-19, не осложненной ТГВ или ТЭЛА (группа 1), с инфекцией COVID-19, осложнённой ТГВ (группа 2) и с инфекцией COVID-19, осложнённой ТЭЛА (группа 3).

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по заданию 2.13 «Разработать клинико-лабораторные критерии стратификации риска тромбоза у пациентов с COVID-19».

Анализировались такие данные пациентов, как пол и возраст, данные лабораторных методов исследований (общий анализ крови, гемостазиограмма), результаты рентгенологического/томографического исследования грудной клетки и уровень смертности. При проведении исследования соблюдались правила биомедицинской этики (сохранение врачебной тайны и конфиденциальной информации). Статистический анализ проведен с использованием программного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США).

Сопоставляли нормально распределённые признаки с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни для сравнения показателей с ненормальным распределением. Сравнение процентных долей в исследуемых группах проводили при помощи критерия Пирсона. Количественные переменные представлены либо как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm SD$) для нормально распределенных данных, либо как медиана [$Q1$, $Q3$] для ненормально распределенных данных в обеих группах. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первая группа (пациенты с инфекцией COVID-19, не осложненная ТГВ и ТЭЛА) включала в себя 718 (97,4%) пациентов, вторая группа (пациенты с инфекцией COVID-19, осложненной ТГВ) – 12 (1,6%), третья группа (пациенты с инфекцией COVID-19, осложненной ТЭЛА – 7 (1,0%) (рисунок 1).

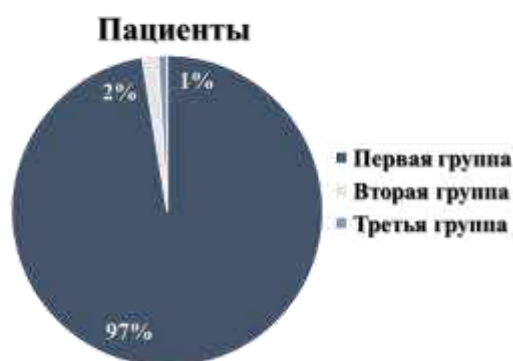


Рис. 1 – Соотношение пациентов в исследуемых группах

Данные, характеризующие пол и возраст пациентов в исследуемых группах, представлены в таблице 1.

Табл. 1. Данные, характеризующие пол и возраст пациентов в исследуемых группах

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Количество пациентов, n (%)	718 (97,4)	12 (1,6)	7 (1,0)
Медиана возраста, лет (M±σ)	70,35±10,77 Мужчины 67,72±10,47 Женщины 73,4±10,3	56,92±16,3 Мужчины 57,5±15,87 Женщины 65,5±21,92	78,0±9,64 Мужчины 78,0±7,14 Женщины 78,0±13,87
Количество пациентов мужского пола, n (%)	387 (53,9)	10 (83,3)	4 (57,1)
Количество пациентов женского пола, n (%)	331 (46,1)	2 (16,7)	3 (42,9)

Продолжительность стационарного этапа лечения в 1-й группе составила 13±5,62 (M±σ) дней, во 2-й группе – 11,58±9,34 (M±σ), в 3-й группе – 10,14±7,93 (M±σ). Летальность пациентов в 1-й группе составила 4,3%, во 2-й группе – 8,33%, в 3-й группе – 42,6%.

Данные лабораторных показателей пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Табл. 2. Данные лабораторных показателей пациентов в исследуемых группах

Показатели	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Общий анализ крови			
Тромбоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	213,64 $\pm$ 84,73 (M $\pm\sigma$), n=718	199,08 $\pm$ 84,72 (M $\pm\sigma$), n=12	192,29 $\pm$ 112,07 (M $\pm\sigma$), n=7
Лейкоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	7,11 $\pm$ 3,39 (M $\pm\sigma$), n=718	9,82 $\pm$ 3,19 (M $\pm\sigma$), n=12	9,26 $\pm$ 3,39 (M $\pm\sigma$), n=7
Гемостазиограмма			
Д-димеры (нг/мл)	316,0 [190,8;597,5] M [Q1; Q3], n=436	928,0 [451,0; 3467,0] M [Q1; Q3], n=6	2400,0 [1813,5; 3023,5] M [Q1; Q3], n=4
Фибриноген (г/л)	5,7 $\pm$ 1,41(M $\pm\sigma$), n=677	5,10 $\pm$ 1,12 (M $\pm\sigma$), n=12	6,07 $\pm$ 1,52 (M $\pm\sigma$), n=7

Изменения со стороны общего анализа крови у пациентов с инфекцией COVID-19 при развитии венозных тромбоэмболических осложнений сопровождаются повышением количества лейкоцитов у пациентов во 2 группе на 38,1%, а у пациентов в 3 группе на 30,2%. Количество тромбоцитов в общем анализе крови у всех исследуемых групп статистически значимо не изменялось. Основным изменением в гемостазиограмме при развитии венозных тромботических событий является повышение уровня Д-димеров (во 2 группе – на 193,7%, в 3 группе – 659,5%).

Для возможности сравнения подгрупп пациентов по тяжести пневмонии результаты описания рентгено-томографической картины лёгких были представлены в цифровом виде в баллах следующим образом: отсутствие данных за пневмонию – 0; пневмония лёгкой степени – 1; средней – 2; среднетяжёлой – 3; тяжёлой – 4.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Табл. 3. Клинико-инструментальная характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Тяжесть пневмонии (балл)	2,43 $\pm$ 0,94 (M $\pm\sigma$), n=369	1,5 $\pm$ 0,86 балла (M $\pm\sigma$), n=6	1,83 $\pm$ 0,75 балла (M $\pm\sigma$), n=6

При оценке тяжести пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 достоверных отличий в исследуемых группах не выявлено.

Выводы:

1. Венозные тромботические события (ТГВ и ТЭЛА) являются достаточно частым осложнением инфекции COVID-19 (2,6%). Наличие данных осложнений приводит к более высокой летальности у пациентов с инфекцией COVID-19 (ТГВ – в 1,9 раза выше летальность; ТЭЛА – в 9,9 раз);

2. Основным изменением в гемостазиограмме при развитии венозных тромботических событий является повышение уровня Д-димеров (при ТГВ – на 193,7%, при ТЭЛА – 659,5%);

3. Изменения со стороны общего анализа крови у пациентов с инфекцией COVID-19 при развитии венозных тромботических событий сопровождаются

повышением количества лейкоцитов у пациентов с ТГВ на 38,1%, а у пациентов с ТЭЛА на 30,2%;

4. Количество тромбоцитов в общем анализе крове у всех исследуемых групп статистически значимо не изменялось.

Литература

1. Ahmed, S. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad / S. Ahmed, O. Zimba, A. Y. Gasparyan // Clin Rheumatol. – 2020. – Vol. 39, № 9. – P. 2529–2543.
2. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT / E. A. Bohula [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 146, № 18. – P. 1344–1356.
3. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients / V. 3rd Lo Re [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 328, № 7. – P. 637–651.
4. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis / F. A. Klok [et al.] // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 148–150.
5. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up / B. Bikdeli [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 75. – P. 2950–2973.
6. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.
7. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation/ R. J. Jose, A. Manuel //Lancet. – 2020. – Vol. 8. – P. 46-47.
8. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis / M. Zuin M [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2023.– Vol. 55, № 3. –P. 490–498.
9. The incidence and clinical impact of thrombotic events in hospitalized COVID-2019 illness / B. Singh [et al.] // Int Angiol. – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 356–363.
10. Venous and Arterial Thrombosis in Ambulatory and Discharged COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / E. M. Mansory [et al.] // TH Open. – 2022. – Vol. 6, № 3. – P. 276–282.