

*Е.А. Огородникова, А.В. Маркова*

## **ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID -19**

*Научный руководитель: канд. мед. наук Н.А. Rogovoy*

*Кафедра общей хирургии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*E.A. Ogorodnikova, A.V. Markova*

## **THROMBOTIC COMPLICATIONS DURING THE INPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19**

*Tutor: PhD, associate professor N.A. Rogovoy*

*Department of General Surgery*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Артериальные и венозные тромботические события, обусловленные гиперкоагуляционным синдромом, являются частым осложнением COVID-инфекции. Анализ результатов лечения пациентов с COVID-инфекцией показал, что развитие тромботических осложнений значительно ухудшает прогноз выздоровления, сопровождается более высокой смертностью и продолжительностью стационарного лечения.

**Ключевые слова:** тромбоз, флеботромбоз, артериальный тромбоз, COVID-19.

**Resume.** Arterial and venous thrombotic events due to hypercoagulation syndrome are a common complication of COVID infection. An analysis of the results of treatment of patients with COVID infection showed that the development of thrombotic complications significantly worsens the prognosis of recovery, is accompanied by higher mortality and duration of inpatient treatment.

**Keywords:** thrombosis, phlebothrombosis, arterial thrombosis, COVID-19.

**Актуальность.** Вспышка нового коронавирусного заболевания в 2019 году (COVID-19), причиной которого стала инфекция тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) и объявленного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией 11 марта 2020 года, представляет собой глобальную угрозу здоровью во всем мире. Потенциально разрушительными осложнениями являются артериальные и венозные тромботические события, встречающиеся у пациентов с COVID-19-инфекцией [1]. Причём развитие тромботических событий наблюдается как у пациентов с тяжёлым течением вирусной пневмонии, так и у пациентов без клинически значимых респираторных проявлений COVID-19-инфекции [2,3,4,5]. Среди причин, приводящих в тромботическим осложнениям указываются как предрасполагающие факторы поражения сердечно-сосудистой системы, характерные для пациентов старших возрастных групп, так и факторы тяжёлого течения инфекционной пневмонии [1,3,4], а также прямая тропность возбудителя COVID-19 инфекции к клеткам эндотелия с развитием эндотелиита и разрушением эндотелиоцитов [5]. Учитывая глобальное влияние пандемии, требуется детальное изучение клинических и лабораторных характеристик пациентов с тромботическими осложнениями.

**Цель:** сравнить клиническое течение, лабораторные данные COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений в различных артериальных и венозных бассейнах.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинских карт стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV2, находившихся на стационарном лечении в отделениях УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в период с 1 марта 2020 г по 31 марта 2022 г. За указанный период в различных отделениях стационара получали лечение 1074 пациента с COVID-19 инфекцией. В качестве COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений учитывали тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию лёгочной артерии (ТЭЛА), острые тромбозы периферических артерий, острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения ишемического типа (иОНМК). Тромботические события расценивали как COVID-19-ассоциированные в случае первичного обращения пациента в связи с клиникой тромботического события и клинико-лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV2 на этапе поступления в стационар и в случае возникновения любого из указанных тромботических событий у пациентов, находившихся на лечении в стационаре в связи с подтверждённой коронавирусной инфекцией. Пациенты, поступившие в стационар в связи с тромботическими событиями, без клинических и лабораторных признаков коронавирусной инфекции на момент поступления, у которых коронавирусная инфекция возникла в течение нахождения в стационаре не ранее 3 суток от момента поступления, не учитывались как пациенты с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями. В итоге для анализа были отобраны медицинские карты 112 пациентов с COVID-19-ассоциированными тромботическими событиями (10,4% от всех пациентов с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в отделения клиники).

При проведении анализа учитывались демографические данные пациентов, данные лабораторных исследований (общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, результаты рентгенологического/томографического исследования грудной клетки, исход заболевания).

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 StatSoft, Inc. Сопоставляли нормально распределённые признаки с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни для сравнения показателей с ненормальным распределением. Сравнение процентных долей с исследуемых группах проводили при помощи критерия Пирсона. Количественные переменные представлены либо как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm SD$ ) для нормально распределённых данных, либо как медиана [Q1, Q3] для ненормально распределённых данных в обеих группах. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** За период наблюдения в стационаре находились на лечении 19/112 (17%) пациентов с венозными COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями и 93/112 (83%) пациента с артериальными тромботическими осложнениями. Среди пациентов с артериальными COVID-ассоциированными тромботическими событиями преобладали пациенты с ОКС – 61 пациент (50% от общего числа COVID-ассоциированных тромбозов или 65,6% всех артериальных). Острые ишемические нарушения мозгового кровообращения были отмечены у 27 пациентов с коронавирусной инфекцией (24,1% всех тромботических событий или 29% всех артериальных тромбозов). Доля

периферических артериальных тромбозов составила 5,4%. На долю ТГВ и ТЭЛА пришлось 17% всех тромботических событий. Демографические характеристики пациентов с различными COVID-19-ассоциированными тромботическими событиями представлены в таблице 1.

**Табл. 1.** Демографические характеристики пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями

Показатель	ТГВ	ТЭЛА	Периферический артериальный тромбоз	иОНМК	ОКС
Встречаемость событий, n	12	7	5	27	61
Возраст, лет	56,92±16,3	76,29±9,64	69,8±14,92	68,04±12,86	70,93±12,29
Мужчин, n (%)	10 (83,3)	4 (57,14)	2 (40)	11 (44,4)	38 (62,3)

При кажущихся большими различиях в частоте тромботических осложнений различной локализации у мужчин и женщин, достоверным оказалось лишь более частое развитие у мужчин ТГВ в сравнении с более редким возникновением ишемического ОНМК ( $p < 0,05$ ). Других достоверных гендерных отличий выявлено не было.

Также было установлено, что развитие ТГВ характерно, для относительно более молодых пациентов, причём это различие оказалось достоверным в сравнении со всеми остальными вариантами тромботических осложнений. В то время как между пациентами с осложнениями COVID-19-инфекции в виде ТЭЛА, иОНМК, периферических артериальных тромбозов и ОКС достоверных возрастных отличий не установлено ( $p > 0,05$ ). 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, средне-тяжёлой – 3, тяжёлой – 4.

**Табл. 2.** Лабораторные и клиничко-инструментальные характеристики пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями

Показатель	ТГВ (N = 12)	ТЭЛА (N = 7)	Периферический артериальный тромбоз (N = 5)	иОНМК (N = 27)	ОКС (N = 61)
Тяжесть пневмонии, балл	1,5±0,86 n=6	1,83±0,75 n=6	2,66 n=3	2,05±0,6 n=20	2,38±0,63 n=39
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,82±3,19 n=12	9,26±3,39 n=7	13,85± 6,71 n=5	8,81±4,56 n=27	10,39±4,85 n=59
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	199,08±84,72 n=12	192,29±112,07 n=7	284,2±182 n=5	253±12,95 n=27	211,1±86,03 n=59
С-реактивный белок, мг/л	15,68 [4,55;25,43] n=9	30,78[11,38;18,03] n=4	52,96 [20,82;76,39] n=3	65,68 [8,7;104,66] n=20	42,55 [12,26;109,85] n=49

Продолжение таблицы 2

АЧТВ, сек	37,57±17,75 n=12	35,9±7,07 n=7	32,345±5,55 n=5	32,77±5,99 n=27	33,03±10,37 n=34
Протромбиновое время, сек	12,24±1,66 n=11	16,07±6,81 n=7	12,46±2,16 n=5	12,740±2,76 n=27	12,76±2,19 n=37
Фибриноген, г/л	5,10±1,12 n=12	6,07±1,52 n=7	4,89 ±1,61 n=5	6,05±1,52 n=27	5,86±1,48 n=37
D-димер, нг/мл	746 [338;2950] n=6	2400 [1574;3300] n=4	1291 [498;2084] n=2	851 [328;1942] n=19	484 [238;670] n=23

Изменения лабораторных показателей продемонстрировали разнородный рост в различных группах пациентов с COVID-19-ассоциированными тромботическими осложнениями, при этом в большинстве случаев различия оказались недостоверными между группами ( $p > 0,05$ ). В то же время статистически значимые различия выявлены в показателе тяжести пневмонии у пациентов с ТГВ и иОНМК ( $p = 0,019$ ) и ТГВ и ОКС ( $p = 0,0033$ ). Из стандартных лабораторных показателей воспалительной реакции достоверных различий между группами не установлено. Среди гематологических показателей, отражающих функцию свёртывающей системы, отмечен более высокий уровень фибриногена у пациентов с развившимся на фоне коронавирусной инфекции иОНМК в сравнении с пациентами с ТГВ ( $p = 0,019$ ), а также более высокий уровень D-димера у пациентов с ТЭЛА в сравнении с пациентами с иОНМК и ОКС ( $p = 0,028$  и  $p = 0,0095$ , соответственно). Появление достоверных отличий по показателю D-димера в данном случае, вероятно объясняется массивностью тромботического процесса и бóльшим количеством продуктов деградации фибрина. По остальным показателям лабораторные отличия между группами оказались не значимы.

**Выводы:**

1. Развитие COVID-ассоциированных тромботических осложнений значительно утяжеляет течение и прогноз вирусного заболевания, сопровождаясь высокой внутригоспитальной летальностью и в особенности послеоперационной летальностью.
2. Артериальные тромботические осложнения возникают в более старшей возрастной группе пациентов, что объясняется, среди прочего, накопленным возрастным ростом артериальной патологии.
3. Стандартные клинические и лабораторные показатели не демонстрируют значимых различий между группами пациентов с тромботическими осложнениями артериального и венозного генеза и различной локализации, что не позволяет использовать их в качестве прогностических или дифференциальных предикторов и требует более глубокого изучения гемореологических показателей крови и оценки более широкого спектра клинических факторов у пациентов с COVID-19-инфекцией.

**Литература**

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.*2020 Jul; 191:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>

2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
3. Singh B, Aly R, Kaur P, Gupta S, Vasudev R, Virk HS, et al. COVID-19 Infection and Arterial Thrombosis: Report of Three Cases. *Ann Vasc Surg.* 2021 Jan; 70:314-7. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.115>
4. Thompson O, Pierce D, Whang D, O'Malley M, Geise B, Malhotra U. Acute limb ischemia as sole initial manifestation of SARS-CoV-2 infection. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2020 Dec;6(4):511-3. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.07.017>
5. Veyre F, Poulain-Veyre C, Esparcieux A, Monsarrat N, Aouifi A, Lapeze J, et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg.* 2020 Nov; 69:85-8. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.013>.