

*Е.А. Огородникова, А.В. Маркова*  
**ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С COVID -19 ИНФЕКЦИЕЙ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Н.А. Роговой*  
*Кафедра общей хирургии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Е.А. Ogorodnikova, A.V. Markova*  
**COVID - 19 INFECTION: THROMBOTIC COMPLICATIONS**

*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:** флеботромбоз, артериальный тромбоз, COVID-19, SARS-CoV2.

**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:** phlebothrombosis; arterial thrombosis; COVID-19; SARS-CoV2.

**Актуальность.** COVID-19 инфекция по-прежнему остается серьезной проблемой: с 31 июля по 27 августа 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано более 1,4 миллиона новых случаев COVID-19 и более 1800 смертей [3]. Осложнениями COVID-19 инфекции являются артериальные и венозные тромбозы. Требуется подробное изучение лабораторных и клинических характеристик пациентов с тромботическими осложнениями артериального и венозного генеза, учитывая глобальные последствия пандемии. К факторам тяжелого течения COVID-19 инфекции относят гиподинамию, дегидратацию и гиперкоагуляционный синдром, возникший на фоне цитокинового шторма, что в конечном итоге приводит к сильному протромботическому состоянию, также для пациентов старших возрастных групп характерно более частое развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, что будет являться предиктором тромботического события. Основопологающим является прямая тропность возбудителя COVID-19 инфекции к клеткам эндотелия с развитием эндотелиита и разрушением эндотелиоцитов [2]. Тромботические события, возникающие в артериальной системе, ведут к острой артериальной ишемии, острому нарушению мозгового кровообращения ишемического типа (иОНМК) или острому инфаркту миокарда. При формировании тромбоза в системе глубоких вен возникает высокий риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1].

**Цель:** Сравнить клиническое течение, лабораторные данные COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений.

**Задачи:**

1. Оценить исход лечения в группах пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной тромботическими событиями.

2. Оценить продолжительность стационарного лечения у пациентов с тромботическими осложнениями.

3. Провести анализ изменений клинико-лабораторных показателей у пациентов с инфекцией COVID-19, осложненной тромботическими событиями.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 830 медицинских карт пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV2, находившихся на стационарном лечении в отделениях УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» (г. Минск) в период с 1 марта 2020 г. по 31 марта 2022 г. В качестве тромботических осложнений, связанных с COVID-19 инфекцией, учитывали тромбоз глубоких вен (ТГВ) (1-ая группа), ТЭЛА (2-ая группа), иОИМ (3-ая группа), острые тромбозы периферических артерий (4-ая группа), острый коронарный синдром (ОКС) (5-ая группа). COVID-19-ассоциированными тромботическими событиями расценивали случаи первичного обращения пациента в связи с клиникой тромбоза и клинико-лабораторным подтверждением инфекции SARS-CoV2 и пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в стационаре, у которых не позднее 72 часов возникло любое из указанных тромботических осложнений.

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».

При проведении анализа учитывались статус пациента при поступлении, демографические данные пациентов (пол, возраст), данные лабораторных исследований (гемостазиограмма, общий анализ крови), результаты рентгенологического/томографического обследования органов грудной клетки (ОГК), хирургическое вмешательство по поводу тромботических событий, исход заболевания. 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 выборочное среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm SD$ ) для нормально распределённых данных, а в случае непараметрического распределения представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильных размахов 25-й и 75-й перцентилей [*Q1*, *Q3*]. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$  ( $p$  – достигнутый уровень значимости).

**Результаты и их обсуждение.** Тромботические осложнения выявлены у 112 из

830 (13,49%) пациентов, находившихся на стационарном лечении. За период наблюдения у 93/112 (83%) пациентов диагностированы артериальные тромботические события и у 19/112 (17%) пациентов - венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), которые включали ТГВ и ТЭЛА(табл. 1).

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

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	Пятая группа
Количество событий, n	12 (63% всех ВТЭО)	7 (37% всех ВТЭО)	5 (5,4% от всех артериальных тромбозов)	27 (29% от всех артериальных тромбозов)	61 (65,6% от всех артериальных тромбозов)
Возраст, лет (M±σ)	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)
Женщин, n (%)	2 (17,7)	3 (42,86)	3 (60)	16 (55,6)	23 (37,7)

Достоверно более частое развитие ТГВ у мужчин в сравнении с более редким появлением иОНМК ( $p < 0,05$ ). При попарном сопоставлении частоты развития различных тромботических событий в 5-и группах других достоверных гендерных отличий не обнаружено.

Установлено, что развитие ТГВ характерно для пациентов младшей возрастной группы, когда между пациентами 2, 3, 4 и 5-ой группы достоверных возрастных отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Пневмония выявлена у 74 из 112(66,07%) пациентов. Для сравнительного анализа групп пациентов по степени тяжести пневмонии результаты описания рентгено-томографической картины лёгких представлены в четырехбалльной системе: 0 - отсутствие данных за пневмонию; 1 - пневмония лёгкой степени; 2-средней; 3 - среднетяжёлой; 4 - тяжёлой степени тяжести.

При анализе изменений лабораторных показателей выявлен разнородный рост в пяти группах пациентов, при этом различия оказались недостоверными между исследуемыми группами ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые различия обнаружены в показателе степени тяжести пневмонии у пациентов 1-ой и 4-ой группы ( $p = 0,019$ ) и 1-ой и 5-ой группы ( $p = 0,0033$ ), в остальных исследуемых группах различий не установлено. Из стандартных лабораторных показателей воспалительной реакции достоверных различий между группами нет. Среди гематологических показателей, отражающих функцию свёртывающей системы, отмечен более высокий уровень фибриногена у пациентов 4-ой группы в сравнении с пациентами 1-ой группы ( $p = 0,019$ ), а также более высокий уровень D-димера у пациентов 2-ой группы в сравнении с пациентами с 4-ой и 5-ой группы ( $p = 0,028$  и  $p = 0,0095$ , соответственно) (табл. 2).

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

Показатель	Первая группа (N = 12)	Вторая группа (N = 7)	Третья группа (N = 5)	Четвертая группа (N = 27)	Пятая группа (N = 61)
Тяжесть пневмонии, балл	1,5±0,86, n=6	1,83±0,75, n=6	1,76±0,65, 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	192,29±112,07	284,2±182	253±12,95	211,1±86,03
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	12,74±2,76, n=27	12,76±2,19, n=37
Фибриноген, г/л	5,10±1,12, n=12	5,87±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

Продолжительность стационарного лечения выше в третьей группе пациентов и составила 15,20±8,67 (m±SD) (табл. 3).

**Табл. 3.** Клинические исходы стационарного этапа лечения пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями

Показатель	Первая группа (N = 12)	Вторая группа (N = 7)	Третья группа (N = 5)	Четвертая группа (N = 27)	Пятая группа (N = 61)
Продолжительность лечения (койко-дней)	11,58±9,34	10,14±7,93	15,20±8,67	13,85±7,53	11,96±6,83
Хирургическое вмешательство, n (%)	1 (8,33)	-	4 (80)	-	21 (34,4)
Летальность (%)	8,33	42,6	40	33,3	44,3
Послеоперационная летальность (%)	0	-	50	-	57,1

При сравнении летальности в исследуемых группах статистически значимых различий не было обнаружено как между отдельными группами, так и при сравнении летальности в комбинированных группах артериальных тромботических событий и ВТЭО ( $p > 0,05$  для всех вариантов).

Пациентам 1, 3, 4, 5-ой группы потребовались хирургические вмешательства по срочным и экстренным показаниям в виду острого характера изменений органов-мишеней на фоне развившихся тромботических событий. Для профилактики ТЭЛА была выполнена кроссэктомия одному пациенту 1-ой группы (8,3%), чрескожные коронарные вмешательства выполнены у 21-ого пациента 5-ой группы (34,4%), попытки хирургического восстановления периферического артериального кровоснабжения (тромбэктомия) у 4-ех пациентов 3-ей группы (80%).

#### **Выводы:**

1. Тромботические события, отягощающие течение COVID-19 инфекции, значительно ухудшают прогноз выздоровления и сопровождаются более высокой госпитальной летальностью.

2. Продолжительность стационарного лечения выше в группе артериальных тромботических осложнений.

3. При сравнении стандартных клиничко-инструментальных обследований и лабораторных показателей значимых различий между 1, 2 (ВТЭО) и 3, 4, 5-ой группой (тромботические события артериального генеза) не выявлено, что не позволяет использовать их в роли прогностических или дифференциальных предикторов.

4. У пациентов с COVID-19-ассоциированными тромботическими осложнениями требуется оценка более широкого спектра клинических факторов и более глубокое изучение гемореологических показателей крови.

#### **Литература**

1. 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.
2. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.
3. World Health Organization [Electronic resource]: Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 September 2023. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-september-2023>. – Date of access: 04.09.2023.