

УДК 616.13-005.6-06:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID -19 ИНФЕКЦИЕЙ

Огородникова Е.А. (5 курс, лечебный факультет), Маркова А.В. (4 курс,
лечебный факультет), Роговой Н.А. (к.м.н., доцент кафедры
общей хирургии)

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Аннотация. COVID-19 инфекция по-прежнему остается серьезной проблемой: с 31 июля по 27 августа 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было 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. Анализ результатов лечения пациентов с COVID-19 инфекцией показал, что развитие тромбозов ухудшает прогноз выздоровления, сопровождается более высокой смертностью и продолжительностью стационарного лечения.

Ключевые слова: флеботромбоз, артериальный тромбоз, COVID-19, SARS-CoV2.

Введение. 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 исследования. Сравнить клиническое течение, лабораторные данные COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений.

Материал 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), иОНМК (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 подтверждённой 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 исследования. 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 тромбозы/тромботические осложнения (ВТЭО), которые включали ТГВ и ТЭЛА. Пациентов разделили на пять групп: 1 группу составили пациенты с COVID-19-инфекцией и ТГВ, 2-ая группа – с ТЭЛА, 3-я группа - с острым периферическим артериальным тромбозом, 4-ая группа - с иОНМК, 5-ая группа - с ОКС (табл. 1).

Таблица 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 (М±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 ($p>0,05$).

При оценке тяжести пневмонии с помощью рентгенографии ОГК в прямой проекции в 108 из 126 случаев была выявлена пневмония, при помощи компьютерной томографии ОГК – у 249 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).

Таблица 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, 10^9 /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, 10^9 /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	32,34±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 $15,20 \pm 8,67$ (m $\pm$ SD) (табл. 3).

Таблица 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 $\pm$ 9,34	10,14 $\pm$ 7,93	15,20 $\pm$ 8,67	13,85 $\pm$ 7,53	11,96 $\pm$ 6,83
Хирургические вмешательства, 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 тромботический 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. Тромботические события, отягощающие течение COVID-19 инфекции, значительно ухудшают прогноз выздоровления и сопровождаются более высокой госпитальной летальностью. Продолжительность стационарного лечения выше в группе артериальных тромботических осложнений. При сравнении стандартных клинико-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. У пациентов с COVID-19-ассоциированными тромботическими осложнениями требуется оценка более широкого спектра клинических факторов и более глубокое изучение гемореологических показателей крови.

Список литературы:

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.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**«СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА
XXI ВЕКА»**

*XXIII Международная научно-практическая конференция
студентов и молодых ученых*

26-27 октября 2023 г.

Витебск, 2023