

УДК 617.58:616.14-005.6

ФАКТОРЫ РИСКА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ COVID-19

Аледжанов Н.Ю., Асланова Ф.В., Зотова С.В.

НОЧУ ВО «Кубанский медицинский институт», Краснодар, e-mail: nikos.grs@mail.ru

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) вызвала большую заболеваемость и смертность во всем мире. В частности, тромбоз глубоких вен является распространенным заболеванием у пациентов с COVID-19. Однако факторы риска и частота возникновения тромбоза глубоких вен остаются неизвестными. В этой работе мы стремились оценить уровень заболеваемости и факторы риска тромбоза глубоких вен. В исследование попали все пациенты с диагнозом COVID-19, которые находились в отделениях для больных с диагнозом COVID-19. Всем пациентам было проведено дуплексное исследование вен нижних конечностей. Демографическая информация и клинические характеристики были собраны ретроспективно. Было проведено сравнение между группами пациентов с тромбозом глубоких вен и без него. Частота венозных тромбозов наблюдалась у 43 (38,73%) пациентов. При этом проксимальная форма тромбоза глубоких вен нижних конечностей имела место у 12 (27,90%), а дистальная – у 31 (72,09%) госпитализированных пациентов. Данное исследование демонстрирует, что коронавирусная инфекция (COVID-19) связана с высокой частотой развития тромбоза глубоких вен.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, COVID-19, факторы риска, d-димер, глубокие вены

RISK FACTORS AND INCIDENCE OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

Aledzhanov N.Y.

Kuban Medical Institute, Krasnodar, e-mail: nikos.grs@mail.ru

The 2019 Coronavirus Infection Pandemic (COVID-19) has caused major morbidity and mortality worldwide. In particular, thromboembolic complications have become a major threat to patients with COVID-19. Deep vein thrombosis is a common condition in patients with 2019 coronavirus infection (COVID-19). However, the risk factors and incidence of deep vein thrombosis remain unknown. In this work, we sought to assess the incidence and risk factors for deep vein thrombosis. The study included all patients diagnosed with COVID-19 who were in the COVID-19 wards. All patients underwent duplex examination of the lower extremity veins. Demographic information and clinical characteristics were collected retrospectively. A comparison between the groups with and without deep vein thrombosis was studied. The incidence of venous thrombosis was observed in 43 (38,73%) patients. The proximal form of deep vein thrombosis of the lower extremities was observed in 12 (27,90%) and the distal form in 31 (72,09%) hospitalized patients. This study demonstrates that coronavirus infection 2019 (COVID-19) is associated with a high incidence of deep vein thrombosis.

Keywords: deep vein thrombosis, COVID-19, risk factors, d-dimer, deep veins

Коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) является высокоинфекционным заболеванием, которое 11 марта 2020 г. объявлено ВОЗ пандемией. Количество подтвержденных случаев заболевания быстро растет. Например, по состоянию на 30 июля 2020 г. в мире было зарегистрировано 197 865 160 случаев заболевания, при этом 4 219 861 человек умерли [1]. Клиническая картина COVID-19 варьирует от бессимптомных или легких случаев пневмонии до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома, кардиомиопатии, нарушений коагуляции и смерти. Примечательно, что у пациентов с диагнозом COVID-19 в основном наблюдались респираторные симптомы, а у некоторых развилась коагулопатия, что может вызвать плохой исход. Кроме того, связь между COVID-19 и венозным тромбозом плохо исследована. Хотя выраженная гиперкоагуляция наблюдается у многих пациентов с COVID-19, факто-

ры, связанные с тромбозом глубоких вен при COVID-19, изучены недостаточно. В нескольких недавних исследованиях описана связь между COVID-19 и провоспалительными, гиперкоагуляционными состояниями, приводящими к тромбозам, гиперкоагуляционными состояниями, приводящими к тромбозам, гиперкоагуляционными состояниями, приводящими к тромбозам [2]. Подобные патологические изменения наблюдались и в других пандемических исследованиях, связанных с сезонными вспышками гриппа, которые вызывали распространенный легочный тромбоз; образование тромбов было основной причиной летальных случаев [3]. Подобная ситуация была отмечена у пациентов с диагнозом COVID-19. В частности, у больных с COVID-19 преобладает коагулопатия, а уровень фибриногена и D-димеров выше нормы. Предыдущие исследования показали, что у 40% пациентов имеется высокий риск развития венозного тромбоза [4]. Отсутствуют данные о том, какие точно факторы риска подвергают кон-

кретных пациентов с COVID-19 повышенному риску венозных тромбоэмболических осложнений и какие пациенты могут получить пользу от профилактической или терапевтической антикоагуляции. Изучение этого вопроса поможет разработать четкие рекомендации по использованию антикоагулянтной терапии при лечении пациентов с диагнозом COVID-19. Диагностика тромбоза глубоких вен является обязательной для оптимального клинического ведения. Однако во время вспышки пандемии ресурсы здравоохранения ограничены, вследствие этого обследование на тромбоз глубоких вен может быть не проведено.

Цель нашего исследования – оценить заболеваемость и факторы риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с COVID-19, сравнив клинические особенности пациентов в группах с тромбозом и без тромбоза глубоких вен.

Материалы и методы исследования

Мы провели исследование среди пациентов старше 18 лет, поступивших в отделения временных госпиталей для лечения пациентов с диагнозом COVID-19 г. Краснодар. Данное исследование проводилось в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. Диагноз COVID-19 был подтвержден при обнаружении РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и при наличии клинических, рентгенологических, аналитических данных, позволяющих предположить наличие заболевания у пациентов на основании протоколов диагностики и лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией 2019 г. В исследование были включены все пациенты, которым было проведено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Однако вопрос о том, проводить или не проводить эти исследования, решали лечащие врачи пациентов. Из 150 подходящих пациентов 111 были обследованы на ТГВ. Таким образом, в данное исследование были включены 111 пациентов.

Всех пациентов при проведении УЗИ обследовали в положении лежа. Исследовали вены нижних конечностей непосредственно методом компрессии. В частности, если наблюдалась частичная или полная несжимаемость венозного сегмента, это определялось как признак венозного тромбоза. Если в конечности имелись отек или незначительная припухлость, эту область исследовали более детально.

Сбор данных и определения

Были собраны данные исследуемых пациентов, включая демографическую информацию, такую как пол, возраст, вес, рост,

время начала проявления симптомов, дата госпитализации, сопутствующие заболевания. Указывались жизненные показатели и результаты лабораторных анализов, выполненных в день проведения ультразвукового исследования. У пациентов, которым проводилось несколько ультразвуковых исследований в разное время и были выявлены положительные результаты, они фиксировались в карте. Если тромбоз не был обнаружен, это также было отмечено в карте. Если в процессе сбора данных возникали вопросы или неточности, то для достижения консенсуса привлекались лечащие врачи пациентов.

Результаты

По данным УЗИ у 43 (38,73%) пациентов был диагностирован тромбоз глубоких вен, у 68 (61,26%) пациентов тромбоз глубоких вен не обнаружен (табл. 1).

Таблица 1
Количество пациентов с тромбозом глубоких вен и без тромбоза глубоких вен

Количество пациентов	Пациенты, у которых диагностирован ТГВ	Пациенты без ТГВ	всего
	43 (38,73%)	68 (61,27%)	111 (100%)

Локализация ТГВ

Примечательно, что у 31 (72,09%) пациента был диагностирована дистальная форма тромбоза глубоких вен нижних конечностей, и лишь у 12 (27,90%) наблюдался проксимальный тромбоз глубоких вен (табл. 2).

Таблица 2
Локализация тромбоза на нижних конечностях

Локализация тромбоза	
Дистальная форма ТГВ	31 (72,1%)
Проксимальная форма ТГВ	12 (27,90%)

Демографические данные и сопутствующие заболевания

Средний возраст составил 62 ± 10 года. Среди пациентов 38 (34,24%) женщин, 73 (65,76%) мужчин (табл. 3).

Таблица 3
Демографический состав

Состав пациентов		
Мужчин	Женщин	Всего
73 (65,76%)	38 (34,24%)	111 (100%)

Средний индекс массы тела составлял 29,0 кг/м² (табл. 4).

Тремя наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были: гипертоническая болезнь – 41 (79,11%), хронические заболевания легких – 39 (35,12%) и сахарный диабет – 12 (22,7%) пациентов (табл. 5).

Кроме того, у 51 (47,6%) пациента было выявлено более одного сопутствующего заболевания (табл. 6).

И, наконец, в группе с тромбозом глубоких вен было значительно больше пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, чем в группе без тромбоза: 37 (33,33%) против 12 (10,81%) (табл. 7).

У 7 пациентов в анамнезе был эпизод венозного тромбоза. При УЗ-исследовании у 6 из них выявлен тромбоз глубоких вен (табл. 8).

Средняя продолжительность наличия симптомов до поступления в отделение интенсивной терапии составила 10 дней.

Жизненные показатели и лабораторные анализы в день проведения ультразвукового исследования

Анализ сравнения между группами с тромбозом и без тромбоза глубоких вен выявил значительные различия в частоте дыхания, насыщении кислородом и в лабораторных данных, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер, с-реактивный белок, концентрация ферритина и др.

Показатели жизнедеятельности и результаты лабораторных исследований представлены в таблице (табл. 9).

Таблица 4

Средние значения индекса массы тела

Пациенты с ТГВ	Пациенты без ТГВ	Всего
28,4 (27–31,5)	29,1 (26–34,1)	29,0 (26,3–33,8)

Таблица 5

Сопутствующие заболевания

Заболевания и вредные привычки	Пациенты с ТГВ	Пациенты без ТГВ	Всего
Гипертоническая болезнь	22 (51,17%)	19 (27,94%)	41 (79,11%)
Сахарный диабет	7 (14,89%)	5 (7,81%)	12 (22,7%)
Гиперлипидемия	2 (4,26%)	1 (1,56%)	3 (5,82)
Курение	3 (6,38%)	2 (3,13%)	5 (9,51%)
Анамнез венозного тромбоза	2 (3,8%)	1 (1,56%)	3 (5,36%)
Хронические заболевания легких	17 (16,21%)	12 (27,90%)	39 (35,12%)

Таблица 6

Количество больных с несколькими сопутствующими заболеваниями

	Количество больных
Одно сопутствующее заболевание	41 (36,94%)
Более одного сопутствующего заболевания	51 (47,6%)

Таблица 7

Пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии

Пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии	
С ТГВ	37 (33,33%)
Без ТГВ	12 (10,81%)

Таблица 8

Эпизоды венозного тромбоза в прошлом

	Количество пациентов	Всего
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	6 (13,95%)	7 (100%)
Без венозного тромбоза	1 (1,47%)	

Таблица 9

Средние значения лабораторных показателей

Коэффициент среднего значения и диапазон значений у пациентов	Пациенты с ТГВ	Пациенты без ТГВ	У всех пациентов
Фибриноген, г/л	4 (2,9–6,1)	2,1 (2–3,4)	3 (2,5–4,8)
Ферритин, мг/л	1400 (480–2010)	280 (150–610)	458 (210,8–1801,1)
Креатинин	291 (129–331)	95 (79–138)	98 (80–331)
D-димер, mg/L	9,8 (4,8–23)	1,2 (0,5–3,8)	3,8 (0,8–9,4)
C-реактивный белок	28 (4,1–81)	2,4 (1,1–20,5)	12 (1,4–43)
Активированное частичное тромбопластиновое время	12,5 (11,9–14,2)	11 (10,3–11,9)	11,4 (10,3–12,5)

Однако не было статистически значимых различий в концентрации гемоглобина, гематокрите, прокальцитонине, частоте приема антикоагулянтов до ультразвукового исследования.

Логистический регрессионный анализ и факторы риска ТГВ

Логистический регрессионный анализ показал, что пациенты с тромбозом глубоких вен имели высокий уровень D-димера. Уровень D-димера при поступлении в отделение интенсивной терапии может помочь определить развитие тромбоза глубоких вен.

Результаты исследования и их обсуждение

В этой работе мы исследовали распространенность и факторы риска тромбоза глубоких вен у пациентов с COVID-19.

Тромбоз глубоких вен является преобладающим осложнением и одной из основных причин смерти у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. В недавнем исследовании сообщалось, что у 40% пациентов, госпитализированных в лечебные учреждения с диагнозом COVID-19, был выявлен тромбоз глубоких вен, а у тяжелобольных людей с диагнозом COVID-19 частота тромбоза глубоких вен достигала 65%, хотя все пациенты получали антикоагулянты в профилактических или терапевтических дозах [5]. В других случаях частота инцидентов с тромбозом глубоких вен составляла 27% у пациентов в отделениях интенсивной терапии [6].

В нашем исследовании мы выявили тромбоз глубоких вен у 43 (38,73%) госпитализированных больных, которым проводилось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. В большинстве подтвержденных случаев наблюдалась дистальная форма тромбоза глубоких вен.

Мы также отметили, что в группе с тромбозом глубоких вен было больше пациентов

в отделении интенсивной терапии по сравнению с группой без тромбоза. Аналогично жизненные показатели и лабораторные тесты ухудшились в той же группе. Предыдущие исследования показали, что у пациентов с COVID-19 могут быстро развиваться критические состояния, вызывающие высокую воспалительную реакцию, почечную недостаточность, дыхательную недостаточность и дисфункцию печени [7]. Это может привести к повышенному риску развития тромбоза глубоких вен. В частности, было показано, что пациенты с высоким риском тромбоза глубоких вен чаще попадают в отделение интенсивной терапии [8]. Многофакторный анализ показал, что высокий уровень D-димера был фактором риска тромбоза глубоких вен. Наблюдалась связь между высоким уровнем D-димера и тромбозом глубоких вен. Это могло быть связано с синдромом системного воспалительного ответа на активацию свертывания крови. У пациентов с дыхательной недостаточностью выявлен высокий уровень фибриногена и D-димера как показателей гиперкоагуляции. Также отмечены высокие пиковые значения C-реактивного белка и креатинина.

Поскольку по клиническим симптомам невозможно точно выявить диагноз «тромбоз глубоких вен», то может быть использован анализ на D-димер в сочетании с другими методами диагностики, такими как УЗИ. У пациентов с низким риском развития тромбоза глубоких вен этот диагноз можно исключить, если уровень D-димера в норме. Однако, если риск тромбоза глубоких вен высокий, ценность анализа на D-димер должна быть снижена, и необходимо дополнить его ультразвуковым исследованием.

Эпизоды венозного тромбоза в прошлом также являются значимыми факторами риска развития тромбоза глубоких вен у пациентов с диагнозом COVID-19. Сопутствующие заболевания при тромбозе глубоких вен могут повышать риск венозной тромбоэм-

болии, вызывая гиперкоагуляцию, повреждение или дисфункцию сосудистой стенки.

Сообщалось, что профилактические антикоагулянтные препараты, такие как гепарин и низкомолекулярный гепарин, значительно снижают риск ТГВ у госпитализированных пациентов с COVID-19. Однако, несмотря на применение антикоагулянтов, у тяжелобольных пациентов с диагнозом COVID-19 все же развивается тромбоз глубоких вен [9].

Выводы

Данное исследование демонстрирует, что коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) связана с высокой частотой тромбоза глубоких вен у пациентов с высоким уровнем D-димера, наличием в анамнезе перенесенного венозного тромбоза в прошлом и сопутствующих заболеваний. Соответственно заболеваемость тромбозом глубоких вен у пациентов выше при наличии вышеперечисленных факторов. Данное исследование демонстрирует, что коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) связана с высокой частотой развития тромбоза глубоких вен, а представленные в исследовании клинические особенности в группах пациентов с тромбозом глубоких вен и без него, могут помочь в профилактике и лечении этого заболевания.

Список литературы

1. WHO. Situation report. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---4-august-2021> (date of access: 05.08.2021).

2. Arachchilage D.R.J., Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemost.* 2020. V. 18 (5). P. 1233–1234.

3. Tao Wang, Ruchong Chen, Chunli Liu, Wenhua Liang, Weijie Guan, Ruidi Tang, Chunli Tang, Nuofu Zhang, Nanshan Zhong, Shiyue Li. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet. Haematol.* 2020. V. 7 (5). P. 362–363.

4. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb Haemost.* 2020. V. 18 (5) P. 1094–1099.

5. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., Paassen J. van, Stals M.A.M., Huisman M.V., Endemane H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. V. 191. P. 145–147.

6. Spiezia, L, Boscolo, A, Poletto. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020. V. 120(6). P. 998–1000.

7. Julie Helms, Charles Tacquard, François Severac, Ian Leonard-Lorant, Mickaël Ohana, Xavier Delabranche, Hamid Merdji, Raphaël Clere-Jehl, Malika Schenck, Florence Fagot Gandet, Samira Fafi-Kremer, Vincent Castelain, Francis Schneider, Lélia Grunebaum, Eduardo Anglés-Cano, Laurent Sattler, Paul-Michel Mertes, Ferhat Mezian. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020. V. 46 (6). P. 1089–1098.

8. Jean-François Llitjos, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, Karim Merouani. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J. Thromb Haemost.* 2020. V. 18 (7). P. 1743–1746.

9. Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu, Yongran Wu, Lu Zhang, Zhui Yu, Minghao Fang, Ting Yu, Yaxin Wang, Shangwen Pan, Xiaojing Zou, Shiyang Yuan, You Shang. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020. V. 8 (5). P. 475–481.