

УДК 616.98:578.834COVID-19-036.22:616-051]-047.44(477.74)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5837757>

В. Ю. Льїна-Стогнієнко¹, Б. А. Насібуллін², А. І. Гоженко³, Н. С. Бадюк³, С. Г. Гуца²

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ COVID-19

¹Одеський національний медичний університет;

²ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м.Одеса;

³ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса

Льїна-Стогнієнко В. Ю. ORCID 0000-0002-0564- 9621

Гоженко А. І. <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Бадюк Н. С. <https://orcid.org/0000-0002-8290-0605>

Summary. Plyina – Stohnienko V.Y., Nasibullin B.A., Gozhenko A.I., Badiuk N. S., Guchsha S.G. **PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLIA IN COVID-19.** - *Odessa National Medical University; SU "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa; SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa; e-mail: badiuk_ns@ukr.net.* Today about 250 million people are infected with COVID-19. Potential risk factors of severe COVID-19 include elevated D-dimer, high scores for persistent organ failure, and old age. Complications associated with thrombosis, including thrombosis of extracorporeal circuits for continuous venous hemofiltration, thrombosis associated with the central venous catheter, deep vein thrombosis and pulmonary embolism are life threatening conditions. **Objective:** to analyze clinical and paraclinical manifestations of pulmonary embolism in patients with COVID-19. The observation group consisted of 52 patients with clinically verified pulmonary embolism, including 16 (30.77 ± 6.4) women and 36 men (69.23 ± 6.4). All patients were monitored for homeostasis, which was closer to normal. **Results:** the proportion of patients with final diagnosis “pulmonary embolism” was 3.62%. 98.08 ± 1.9% of patients had a history of one or more concomitant chronic diseases: obesity (80.77%), coronary heart disease (96.15%), hypertension (98.08%), peripheral artery disease (92.3%), type 2 diabetes (48.08%), varicose veins (42.3%), chronic obstructive pulmonary disease (26.92%), oncological diseases (17.3%). **Conclusions.** The course and prognosis of thromboembolic complications in patients with COVID-19 need further clarification in the prospective follow-up. The development of pulmonary embolism on the background of antibiotic therapy indicates a lack of effectiveness of drugs that affect coagulation hemostasis.

Key words: pulmonary embolism, COVID-19.

Реферат. Ильина-Стогниенко В. Ю., Насибуллин Б. А., Гоженко А. И., Бадюк Н. С., Гуца С. Г. **ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ COVID-19.** -Одесский национальный медицинский университет; ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии Минздрава Украины», г. Одесса; ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины", г. Одесса. На сегодняшний день примерно 250 млн. человек инфицировано COVID -19. К потенциальным факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся повышенный уровень D-димера, высокий балл оценки последовательной органной недостаточности и пожилой возраст. Осложнения, связанные с тромбозами, включая тромбоз экстракорпоральных контуров для непрерывной венозной гемофильтрации, тромбоз, связанный с центральным венозным катетером, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболии легочной артерии (ТЭЛА) представляют собой состояния, угрожающие жизни. **Цель:** проанализировать клинические и параклинические проявления ТЭЛА у пациентов с COVID-19. Группу наблюдения составили 52 больных, у которых клинически диагностированы ТЭЛА, из них 16 (30,77±6,4) женщин и 36 мужчин (69,23±6,4). У всех пациентов контролировали показатели гомеостаза, которые были ближе к норме. **Результаты:** удельный вес пациентов, у которых в структуре заключительного диагноза присутствовала ТЭЛА, составил 3,62%. У 98,08±1,9% пациентов в анамнезе отмечалось одно или несколько сопутствующих хронических заболеваний: ожирение (80,77%), ишемическая болезнь сердца (96,15%), гипертоническая болезнь (98,08%), заболевания периферических артерий (92,3%), сахарный диабет 2 типа (48,08%), варикоз (42,3%), хроническое обструктивное заболевание легких (26,92%), онкологические заболевания (17,3%). **Выводы.** Течение и прогноз тромбоземболических осложнений у пациентов с COVID-19 требуют уточнения при проспективном наблюдении за ними. Развитие ТЭЛА на фоне антибиотикотерапии свидетельствует о недостаточности эффективности препаратов, влияющих на коагуляционный гемостаз.

Ключевые слова: тромбоз эмболии легочной артерии, COVID –19.

Реферат. Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Насібуллін Б. А., Гоженко А. І., Бадюк Н. С., Гуца С. Г. **ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ПРИ COVID-19.** Сьогодні приблизно 250 млн. людей інфіковано COVID -19. До потенційних факторів ризику розвитку важкого перебігу COVID-19 відносять підвищений рівень D-дімеру, високий бал оцінки послідовної органної недостатності та похилий вік. Ускладнення, пов'язані з тромбозами, включаючи тромбоз екстракорпоральних контурів для неперервної венозної гемофільтрації, тромбоз, зв'язаний з центральним венозним катетером, тромбоз глибоких вен і тромбоз емболії легеневої артерії (ТЕЛА) представляють собою життєво загрозовий стан. **Мета:** проаналізувати клінічні та параклінічні прояви ТЕЛА у пацієнтів з COVID-19. Групу спостереження склали 52 хворих, у яких клінічно діагностовано ТЕЛА, з них 16 (30,77±6,4) жінок та 36 чоловіків (69,23±6,4). **Результати.** питома вага пацієнтів, у яких в структурі заключного діагнозу була присутня ТЕЛА, склав 3,62%. У 98,08±1,9 % пацієнтів в анамнезі відзначалось одне чи декілька супутніх хронічних захворювань: ожиріння (80,77%), ішемічна хвороба серця (96,15%), гіпертонічна хвороба (98,08%), захворювання периферичних артерій (92,3%), цукровий діабет 2 типу (48,08%), варикозне захворювання (42,3%), хронічне обструктивне захворювання легень (26,92%), онкологія (17,3%) та ін. **Висновки.** Перебіг та прогноз тромбоземболічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19 потребують подальшого уточнення при проспективному спостереженні за ними. У всіх пацієнтів контролювали показники гомеостазу: які знаходились ближче до норми. Розвиток ТЕЛА на тлі антибіотикотерапії свідчить про недостатність ефективності препаратів, впливаючих на коагуляційний гемостаз.

Ключові слова: тромбоз емболія легеневої артерії, COVID -19.

Тромбоз емболія легеневої артерії є поширеним ускладненням багатьох станів та захворювань і відноситься до частих причин смерті. При ураженні нижніх дихальних шляхів у період пандемії COVID-19 у пацієнтів діагностують тромбоз емболію легеневої артерії, механізми виникнення якої повністю не розкрито.

Більшість людей переносять захворювання, спричинене COVID-19 легко, водночас у 20% розвивається тяжкий перебіг з високим рівнем смертності [2]. На сьогодні (листопад 2021) близько 3% населення планети, тобто приблизно 250 мільйонів осіб, інфіковано COVID-19, з них 5 мільйонів померли (0,65 на 1000 населення) [3].

До потенційних факторів ризику розвитку більш тяжкого перебігу COVID-19 автори відносять підвищений рівень D-дімеру, високий бал оцінки послідовної органної недостатності та похилий вік [4, 5]. Крім респіраторних проявів, які приводять до втрати працездатності, зустрічається також проблема стійких гемостатичних змін у пацієнтів з тяжким або критичним перебігом COVID-19 [1, 12, 13].

Усе більше авторів повідомляють про розвиток у пацієнтів з COVID-19 ускладнень, пов'язаних з тромбозами, включаючи тромбоз екстракорпоральних контурів для неприривної венозної гемофільтрації, тромбоз, зв'язаний з центральним венозним катетером, тромбоз глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Більшість цих ускладнень виникли у пацієнтів, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії та отримували планову профілактику тромбозів.

Тромбоемболія легеневої артерії – це життєво загрозовий стан, який зустрічається із частотою 50 - 200 на 100 тис. населення [8, 9] та займає третє місце у структурі кардіоваскулярної летальності - 300-370 тис. осіб щорічно [9, 10].

Діагностика ТЕЛА може стати складним завданням при лікуванні пацієнтів з COVID-19. Симптоми тромбоемболії легеневої артерії накладаються на симптоми COVID-19, а у пацієнта, вже страждаючого на задишку, можна пропустити її перші ознаки [6].

Клінічні ознаки та симптоми тромбозу глибоких вен у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії залишаються не поміченими у зв'язку з пильною увагою медичного персоналу, насамперед, до респіраторного статусу [11].

Незважаючи на достатню кількість публікацій про тяжкий перебіг та можливі ускладнення, на сьогодні відсутні загальноновизнані дані про ранню діагностику та ефективну профілактику тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з COVID-19.

Мета дослідження: проаналізувати клінічні та параклінічні прояви ТЕЛА у пацієнтів з COVID-19.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на базі КНП "Міська клінічна інфекційна лікарня" Одеської міської ради протягом 2020 – 2021 р. р. Вік пацієнтів з діагнозом "Гостра респіраторна хвороба COVID-19» що перебували під нашим наглядом, коливалися від 28 до 81 року. Групу спостереження склали 52 хворих, у яких клінічно діагностовано ТЕЛА, з них 16 (30,77±6,4) жінок та 36 чоловіків (69,23±6,4).

Всі пацієнти пройшли загальне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження та лікування відповідно до національних протоколів (Наказ МОЗ України № 762 від 2.04.2020 р. та № 1653 від 21. 07. 2020 р.)

Діагноз COVID-19 підтверджено з допомогою виявленням ПЛР у реальному часі (Abbott, США) і визначенням антитіл IgM і IgG к SARS-Cov-21 методом імуоферментного аналізу (Euroimmun, Німеччина).

У досліджуваній групі були проаналізовані клінічні та інструментальні показники та лабораторні характеристики на момент надходження до лікарні та з розвитком ТЕЛА.

Статистичний аналіз проводився за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Excel» з використанням параметричних та непараметричних методів, із середніми значеннями та стандартною похибкою середнього ($M \pm m$). Достовірність відмінностей у середніх непов'язаних виборок оцінювалася за критерієм χ^2 Пірсона, t – критерія Ст'юдента.

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма пацієнтами або їх родичами було надано та підписано інформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати. За результатами ретроспективного аналізу 1436 медичних карт питома

вага пацієнтів, у яких в структурі заключного діагнозу була присутня ТЕЛА, склав 3,62% (n=52). Середній вік пацієнтів, які були включені до дослідження, складав $66,87 \pm 10,74$ років. Практично у всіх із них ($98,08 \pm 1,9$)% в анамнезі відзначалось одне чи декілька супутніх хронічних захворювань, таких як ожиріння (80,77%), ішемічна хвороба серця (96,15%), гіпертонічна хвороба (98,08%), захворювання периферичних артерій (92,3%), цукровий діабет 2 типу (48,08%), варикозне захворювання (42,3%), хронічне обструктивне захворювання легень (26,92%), онкологічні захворювання (17,3%) та ін.

Підозра на можливість ТЕЛА у пацієнтів з COVID-19 виникала при наявності одного чи декількох клінічних симптомів, таких як біль у грудній клітці чи синкопе ($90,38 \pm 4,09$)% та $(7,69 \pm 3,69)$ % відповідно). Задишка спостерігалась у всіх пацієнтів з COVID-19, в той самий час, при розвитку ТЕЛА у $(48,08 \pm 6,93)$ % відзначалось різке зниження сатурації. У 20 $(38,46 \pm 6,74)$ % пацієнтів дуже швидко розвивались артеріальна гіпотензія та шок.

Тяжкість ТЕЛА визначається ризиком ранньої смертності (Таблиця 1).

Таблиця 1

Ризик розвитку смерті у пацієнтів з ТЕЛА та COVID-19

	Група (n=52)	критерій χ^2	P
Чоловіча стать (%)	$69,23 \pm 6,4$	1.926	>0,05
Вік > 65 (%)	$75,0 \pm 6,0$	23.693	<0,001
Коефіцієнт маси тіла > 30 (%)	$80,77 \pm 5,46$	5.184	<0,05
Цукровий діабет (%)	$48,08 \pm 6,93$	0.924	>0,05
Гіпертонічна хвороба (%)	$98,08 \pm 1,9$	25.490	< 0,05
D-дімер $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (%)	$94,23 \pm 3,23$	6.783	< 0,05
СРБ	$86,53 \pm 4,73$	8.132	< 0,05
Фібриноген	$69,23 \pm 6,4$	0.752	> 0,05
Лейкоцити $\times 10^9/\text{L}$ (%)	$56,54 \pm 6,87$	0.650	> 0,05
Нейтрофіли $\times 10^9/\text{L}$ (%)	$61,3 \pm 6,75$	2.294	> 0,05

Доля пацієнтів з порушенням жирового обміну серед включених в аналіз склала 11,38% (n=1259). ТЕЛА розвинулася у 52 пацієнтів з КВІ та АО (0,81%) та 317 пацієнтів без АО (2,87%).

Питома вага пацієнтів з ТЕЛА (n=52) в групі КВІ та АО (n=1259) склав 7,15% серед пацієнтів з КВІ без АО (n=9797) – 3,24% (n=317).

У сформованій групі з АО рівні С-реактивного білка (СРБ) та фібриногену при госпіталізації були вище, ніж в групі пацієнтів без АО: $116,64 (80,38-134,08)$ мг/л проти $30,21 (15,11-57,21)$ мг/л ($U=36,04$; $p<0,01$) та $6,97 (6,11-8,03)$ г/л проти $4,71 (4,02-5,59)$ г/л ($U=12,0$, $p<0,01$), відповідно. У день підозри ТЕЛА в групі пацієнтів з АО та COVID-19 рівень СРБ був вище, ніж в групі пацієнтів без АО: $71,01 (50,59-105,06)$ мг/л проти $34,01 (18,85-60,81)$ мг/л ($U=49,0$; $p< 0,05$). У пацієнтів з КВІ та ТЕЛА встановлений прямий помірний зв'язок між наявністю абдомінального типу ожиріння та тяжким перебігом COVID-19 ($r=0,41$; $p<0,05$), АО та підвищенням рівня фібриногену при надходженні до стаціонару ($r=0,58$; $p<0,05$), прямий сильний зв'язок між наявністю АО та підвищенням вмісту СРБ у сироватці крові на момент госпіталізації ($r=0,76$; $p<0,01$), прямий помірний зв'язок між АО та рівнем СРБ, певним при розвитку ТЕЛА ($r=0,51$; $p<0,01$).

Серед пацієнтів з COVID-19, ускладненим розвитком ТЕЛА на тлі ожиріння, в порівнянні з пацієнтами без ожиріння, виявлена більш висока питома вага осіб з тяжким перебігом COVID-19 ($\chi^2=5,184$; $p<0,05$). Так, у цих пацієнтів визначались більш низькі показники сатурації кисню при надходженні до стаціонару ($U=46,5$; $p<0,05$) та достовірно частіше розвивалася ТЕЛА ($U=49,5$; $p<0,05$).

У той же час у пацієнтів з ожирінням, виявлені більш високі показники фібриногену ($U=12,0$, $P<0,01$) та СРБ ($U=36,04$; $p<0,01$) на момент госпіталізації. При порівнянні значень СРБ у пацієнтів з ТЕЛА, в осіб із супутнім ожирінням визначались більш високі значення ($U=49,00$; $p<0,05$).

Усі пацієнти, у яких розвинулася ТЕЛА, отримували антикоагулянтну терапію.

Висновки

Отримані дані свідчать на користь того, що вік старше 65, гіпертонічна хвороба та ожиріння можна розглядати у якості факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19. Перебіг та прогноз тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19 потребують подальшого уточнення при проспективному спостереженні за цими пацієнтами. У всіх пацієнтів контролювали показники гомеостазу: які находились ближче до норми

Розвиток ТЕЛА на тлі антибіотикотерапії свідчить про недостатність ефективності препаратів, впливаючих на коагуляційний гемостаз.

Література:

1. Di Minno, A. Ambrosino, P. Calcaterra, & Di Minno, M. (2020). COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 46(7), 763-771.9
2. Wu Z, McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72&314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*.2020. [PMID:32091533] doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. World statistics COVID-19. Access mode: <https:covid.observer.ru/>
4. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847. [PMID: 32073213] doi:10.1111/jth.14768.
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277. doi:10.7326/M20-2003
6. Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M., Bouman, C., Beenen, L., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L.P., Bonta, P. I., & van Es, N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis :JTH*, 18(8), 1995-2002.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
8. Palm, V., Rengier, F., Rajiah, P., Heussel, C. P., & Partovi, S. (2020). Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Akute Lungenarterienembolie: Bildgebung, Bildbefunde, endovaskuläre Therapie und Differenzialdiagnosen. RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 192(1), 38-49. <https://doi.org/10.1055/a-0900-4200>
9. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *A Intern Med* 2015; 163: 701-711
10. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G. et al 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014 35: 3033-3069, 3069a-3069k
11. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-2019. Preprints 2020; preprint
12. Wu C, Chen X, Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
13. Mo P, Xing Y, Xiao Y. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; Doi: 10.1093/cid/ciaa270

14. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report, 51 2020 Available at:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>. Accessed July 15,2020

Робота надійшла в редакцію 17.11.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування