

А. А. Плешко

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ D-ДИМЕРА НА МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Повышенные уровни D-димера нередко встречаются у пациентов с SARS-CoV-2, а интерпретация данного феномена вызывает затруднение у клиницистов. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является крайне тяжелым осложнением и распространенным событием среди пациентов с COVID-19.

Цель: установить клиничко-лабораторные особенности течения ТЭЛА, верифицированной по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА) легочных артерий, в группе лиц с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и повышенным уровнем D-димера на момент поступления.

Материалы и методы. В ходе выполнения исследования проведен анализ медицинской документации 3664 стационарных пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2, госпитализированных в УЗ «4-я ГКБ им. Н. Е. Савченко» г. Минска в период с 01.01.2021 по 31.12.2021 г., удельный вес лиц с ТЭЛА и COVID-19 составил 3,1 % ($n = 113$). Было выделено 2 группы пациентов с подтвержденным COVID-19, имевших повышенный уровень D-димера (>500 нг/мл) на момент поступления: в исследуемую группу («ТЭЛА+») были включены лица с верифицированной ТЭЛА по данным КТА ($n = 15$), в группу сравнения («ТЭЛА-») были включены лица, у которых ТЭЛА была исключена по данным КТА ($n = 22$).

Результаты. У лиц с повышенным уровнем D-димера и развившейся ТЭЛА на момент поступления COVID-19 протекает на фоне более выраженной дыхательной недостаточности, более высоких показателей лейкоцитоза и уровня нейтрофилов; в группе пациентов «ТЭЛА+» в сравнении с группой «ТЭЛА-» был выше удельный вес лиц с повышенным уровнем протромбинового времени (ПВ). Выявлена средней силы связь между исходом (ТЭЛА) и повышенным уровнем ПВ ($\phi = 0,43$, $p < 0,05$), повышенным уровнем лейкоцитов ($\phi = 0,34$, $p < 0,05$), прямые корреляционные связи между рядом показателей воспаления и гемостаза.

Выводы. Полученные данные свидетельствует о наличии у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и повышенным уровнем D-димера на момент госпитализации COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Патогенетические основы и факторы тромбогенного риска у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, D-димер, ТЭЛА.

А. А. Pleshko

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19 AND ELEVATED D-DIMER LEVELS AT THE TIME OF HOSPITALIZATION

Elevated levels of D-dimer are not uncommon in patients with SARS-CoV-2 infection, and interpretation of this phenomenon is challenging for clinicians. Pulmonary embolism (PE) is an extremely severe complication and frequent event among patients with COVID-19.

Objective: to establish the clinical and laboratory features of the course of PE verified by computed tomography angiography (CTA) of the pulmonary arteries in a group of individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection and elevated D-dimer levels at the time of admission.

Materials and methods. Analysis of medical records of 3664 in patients with confirmed SARS-CoV-2 coronavirus infection, hospitalized at “4th City Clinical Hospital named after N. E. Savchenko” of Minsk in the period from 01.01.2021 to 31.12.2021 was performed, the prevalence of patients with PE and COVID-19 was 3.1 % (n = 113). Two groups of patients with confirmed COVID-19 with elevated D-dimer level (>500 ng/ml) at the time of admission were defined: the study group (“PE+”) included COVID-19 patients with verified PE by CTA (n = 15), the comparison group (“PE–”) included those with PE excluded by CTA (n = 22).

Results. The findings showed that individuals with COVID-19, elevated D-dimer level and developed PE at the time of admission had a more marked respiratory insufficiency, higher leukocytosis and neutrophil levels; the proportion of patients with increased prothrombin time (PT) was higher in the “PE+” group compared to the “PE–” group. A moderately strong association between outcome (PE) and elevated PT levels ($\phi = 0.43$, $p < 0.05$), elevated leukocyte levels ($\phi = 0.34$, $p < 0.05$), direct correlations between a number of inflammatory and hemostasis indicators were found.

Conclusion. The findings indicate the presence of COVID-19-associated coagulopathy in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and elevated D-dimer level at the time of hospitalization. The pathogenetic basis and thrombogenic risk factors in patients with COVID-19 require further clarification.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, D-dimer, PE.

Накопленные в процессе борьбы с пандемией данные свидетельствуют о том, что COVID-19 – это мультисистемное заболевание, в основе патогенеза которого кроме прямого вирус-опосредованного повреждения лежит чрезмерный воспалительный ответ, а также параллельная активация системы гемостаза [1, 2]. Повышенные уровни маркера тромбообразования – D-димера – нередко встречаются у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [3], а значение данного феномена остается неясным и трактуется в рамках COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

SARS-CoV-2 взаимодействует с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), экспрессируемым в большом количестве эндотелиальными клетками (ЭК), что приводит к тяжелому эндотелиальному воспалению с последующим переходом ЭК из защитного тромборезистентного фенотипа в прокоагулянтный [4]. Чрезмерный воспалительный ответ в свою очередь может выступать инициатором образования факторов, играющих ключевую роль в тромбогенезе и приводящих к активации тромбоцитов, внутреннего пути коагуляции и системы комплемента (рис. 1) [5].

Повышение уровня лабораторных показателей воспаления и тромбоза коррелирует с тяжестью течения COVID-19. В частности, по данным метаанализа F. Zeng et al. было установлено, что повышение уровня фибриногена, С-реактивного

белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и D-димера связано с тяжестью течения заболевания и неблагоприятными исходами [6].

Повышенный уровень D-димера часто можно наблюдать у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар, что связано с высокой вероятностью тяжелого течения заболевания и развитием в последующем тромботических событий [7].

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является крайне тяжелым осложнением COVID-19 и, по данным актуальных метаанализов, распространенным событием среди пациентов с COVID-19, а уровни заболеваемости и смертности от ТЭЛА у данной категории лиц выше, чем у пациентов без COVID-19 [8].

По данным, метаанализа, целью которого было оценить распространенность ВТЭ у пациентов с SARS-CoV-2, коллективом авторов Y. J. Suh et al. было установлено, что удельный вес лиц с ТЭЛА и с тромбозом глубоких вен (ТГВ) составил 16,5 % и 14,8 % соответственно, а более чем у половины пациентов с ТЭЛА отсутствовал ТГВ [9].

Мировое медицинское сообщество работает над созданием и улучшением инструментов и алгоритмов прогнозирования, диагностики, подходов к профилактике и лечению ВТЭ у данной группы пациентов. Однако оптимальные инструменты прогнозирования, клиничко-лабораторные особенности течения ВТЭ у пациентов с SARS-CoV-2 требуют уточнения.

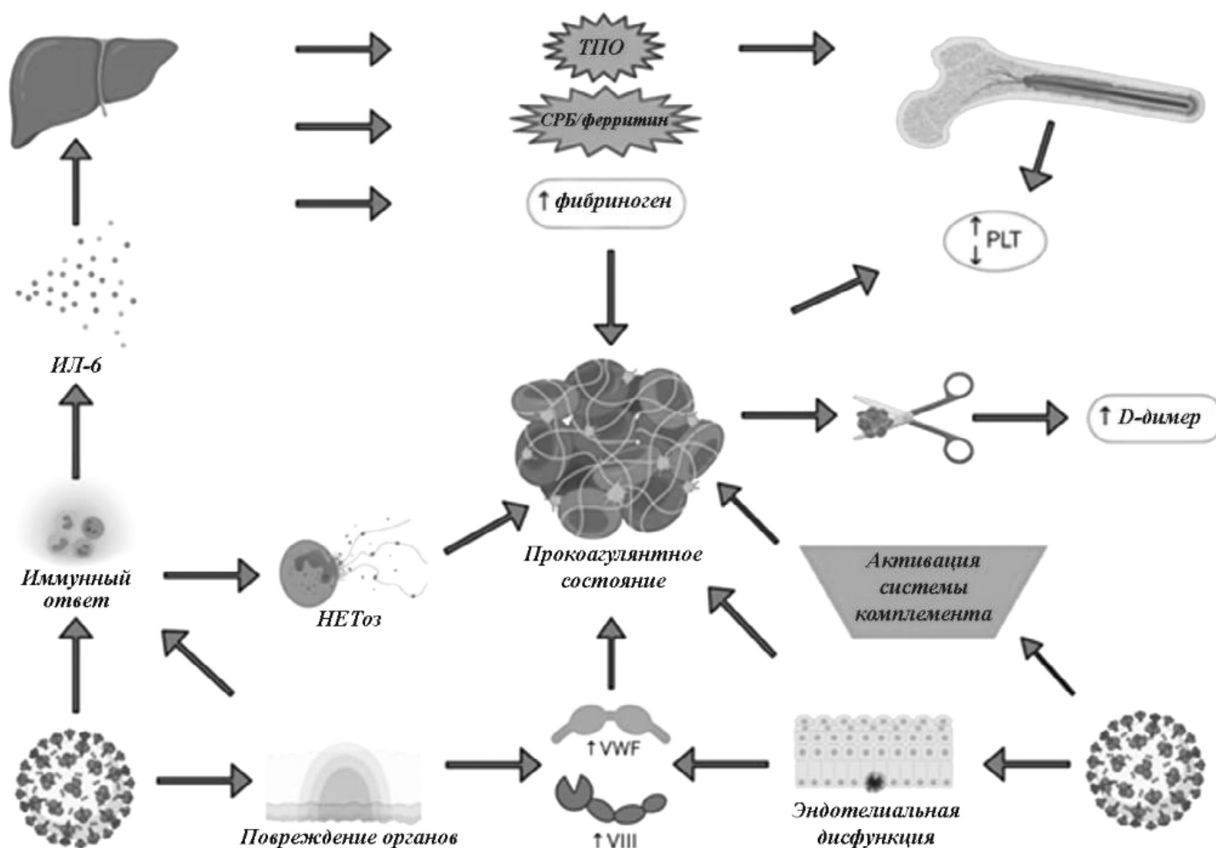


Рисунок 1. Патогенез прокоагулянтного состояния при COVID-19 (адаптировано из Dana E. Angelini et al., 2022 [5])

Примечание: COVID-19 может привести к чрезмерному воспалительному ответу с последующей секрецией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др.), провоцировать образование внеклеточных нейтрофильных ловушек («НЕТоз»), которые способствуют тромбообразованию. Активация системы комплемента в дополнение к эндотелиальной дисфункции и полиорганное поражение на фоне инфекции SARS-CoV-2, приводит к увеличению прокоагулянтных молекул (фактор фон Виллебранда (VWF) и фактор VIII). Повреждение печени на фоне эндотелиопатии приводит к общему увеличению маркеров воспаления, таких как фибриноген, С-реактивный белок (СРБ) и тромбopoэтин (ТПО). SARS-CoV-2 может оказывать влияние на число тромбоцитов (PLT), D-димер повышается в условиях фибринолиза при микро- или макрососудистом тромбозе.

Цель работы

Установить клинико-лабораторные особенности течения ТЭЛА, верифицированной по данным компьютерной томографической ангиографии (КТА) легочных артерий, в группе лиц с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и повышенным уровнем D-димера на момент поступления.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 3664 стационарных пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в инфекционные отделения для пациентов с COVID-19 УЗ «4-я ГКБ им. Н. Е. Савченко» г. Минска в период с 01.01.2021 по 31.12.2021 г. Удельный вес лиц с COVID-19 и ТЭЛА составил 3,1 % ($n = 113$).

В исследуемую группу («ТЭЛА+») были включены лица с подтвержденным COVID-19 с верифици-

рованным диагнозом ТЭЛА по данным КТА, имевшие повышенный уровень D-димера (>500 нг/мл) на момент поступления ($n = 15$). В группу сравнения («ТЭЛА-») были включены лица с COVID-19 и повышением уровня D-димера (>500 нг/мл) на момент поступления, у которых диагноз ТЭЛА был исключен по данным КТА ($n = 22$). Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сахарного диабета, степени артериальной гипертензии, тяжести течения COVID-19 (табл. 1).

Критериями невключения/исключения из исследования были: диагностированные заболевания соединительной ткани, онкопатология, хронические заболевания почек, печени и легких в фазе декомпенсации, отягощенный анамнез по употреблению психоактивных веществ, лица с недавними травмами или хирургическими операциями, с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

	ТЭЛА+ (n = 15)	ТЭЛА- (n = 22)
Возраст, Ме (25 %-75 %), лет	66,0 (61,0-73,0)	67,0 (59,0-74,0)
День госпитализации* Ме (25 %-75 %), дней	7 (5-14)	7,5 (6,0-12,0)
Пол, % (n)		
мужчины	53,3 (8)	50,0 (n = 11)
женщины	46,7 (7)	50,0 (n = 11)
АГ, % (n)	80 (12)	81,8 (18)
I-й ст., % (n)	13,3 (2)	13,6 (3)
II-й ст., % (n)	66,7 (10)	54,5 (12)
III-й ст., % (n)	-	13,6 (3)
Сахарный диабет, % (n)	33 (5)	36,4 (8)
Тяжесть течения		
средняя	12	20
тяжелая	3	2
Уровень D-димера, Ме (25 %-75 %), нг/мл	1250,0 (984,0-2915,0)	1001 (796,0-2724,0)
Уровень С-реактивного белка, Ме (25 %-75 %), мг/л	62,20 (36,47-164,38)	58,88 (15,60-98,70)

Примечание: достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено, * – день от начала первых симптомов.

Были проанализированы анамнез заболевания, жалобы (рис. 2), объективный статус пациентов на момент поступления, коморбидная патология (рис. 3), показатели общего анализа крови (уровни эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лимфоцитов), биохимического анализа крови (уровни общего белка, креатинина, С-реактивного белка (табл. 1), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ),

K⁺, Na⁺ Cl⁻, Ca²⁺, коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена, D-димера (табл. 1)).

Обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, STATISTICA 10. Для сравнения количественных показателей двух выборок использовался U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), сравнение

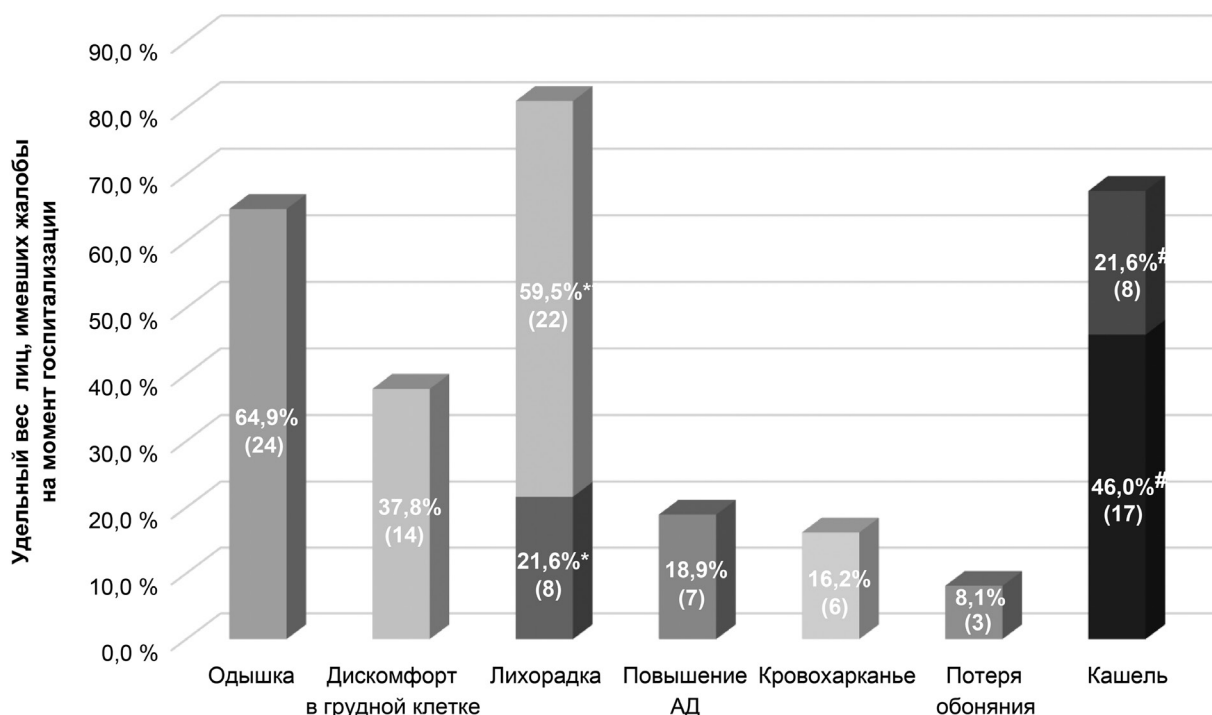


Рисунок 2. Жалобы на момент госпитализации в исследуемой выборке пациентов с COVID-19 (n = 37)

Примечание: * – повышение температуры тела до субфебрильных значений, ** – повышение температуры тела до фебрильных значений, # – малопродуктивный кашель, ## – продуктивный кашель.

качественных признаков осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса, точного метода Фишера (Fisher's exact test), различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Наиболее распространенными жалобами пациентов в исследуемой выборке ($n = 37$) (рис. 2) на момент поступления были: лихорадка 81,1 % ($n = 30$), кашель 67,6 ($n = 25$), одышка 64,9 % ($n = 24$). Обращает на себя внимание тот факт, что у 7 лиц (18,9 %) до госпитализации по поводу COVID-19 отмечалось неконтролируемое повышение артериального давления (АД). Достоверных различий между удельным весом лиц с данными жалобами в исследуемых группах (с ТЭЛА и без) выявлено не было.

Коморбидная патология в исследуемой выборке представлена на рис. 3.

В группе лиц с верифицированной ТЭЛА среднегрупповые значения сатурации на момент поступления были достоверно ниже таковых в сравнении с группой без ТЭЛА (92,0 (87,0–95,0) % против 95 (94,0–96,0) % ($U = 73,5$, $p < 0,005$)). Достоверных различий между показателями артериального давления, частоты сердечных сокращений,

частоты дыхания в исследуемых группах на момент поступления выявлено не было.

В исследуемой группе пациентов с ТЭЛА был достоверно выше удельный вес лиц с ТГВ по данным УЗИ (33 % (5) против 4,5 % (1) ($P = 0,030$)).

При сравнении лабораторных показателей в группе пациентов с ТЭЛА были достоверно выше среднегрупповые значения уровня лейкоцитов (10,59 (6,75–12,6) против 7,12 (4,5–9,08) $10^9/\text{л}$ ($U = 96,5$; $p < 0,05$)) и нейтрофилов (7,20 (5,15–8,20) против 4,56 (3,38–7,00) $10^9/\text{л}$ ($U = 85$; $p < 0,05$)) на момент поступления (рис. 4). В группе пациентов с ТЭЛА был достоверно выше удельный вес лиц с повышенным уровнем протромбинового времени (ПВ) в сравнении с группой пациентов без ТЭЛА на момент поступления (73,3 % ($n = 11$) против 31,8 % ($n = 7$) ($\chi^2_{\text{Yates}} = 4,60$; $p < 0,05$)).

У лиц с COVID-19 обнаружена средней силы связь между исходом ТЭЛА, повышенным уровнем ПВ ($\phi = 0,43$, $p < 0,05$), повышенным уровнем лейкоцитов ($\phi = 0,34$, $p < 0,05$). В группе пациентов с ТЭЛА и COVID-19 установлена прямая, высокой силы корреляционная связь между уровнями нейтрофилов и фибриногена ($\rho = 0,80$; $p < 0,05$), прямая, средней силы корреляционная связь между уровнями СРБ и фибриногена ($\rho = 0,59$; $p < 0,05$), между уровнями СРБ и АЧТВ ($\rho = 0,61$; $p < 0,05$), между уровнями лейкоцитов и D-димера ($\rho = 0,66$; $p < 0,05$).

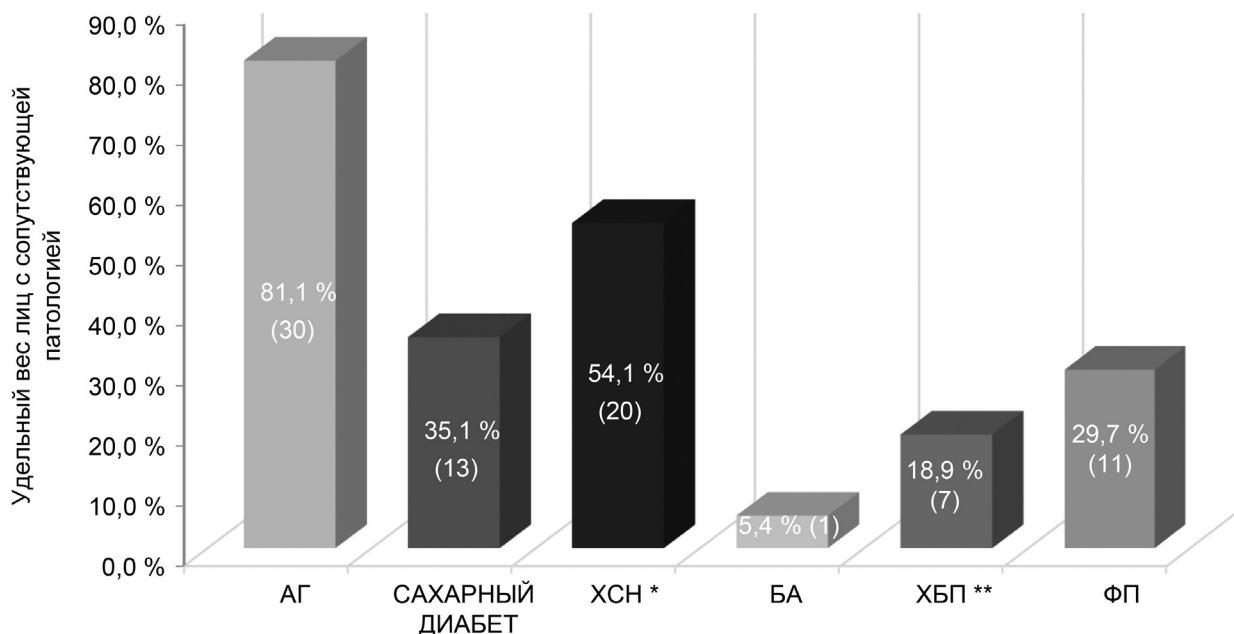


Рисунок 3. Коморбидная патология в исследуемой выборке пациентов с COVID-19 ($n = 37$)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, БА – бронхиальная астма, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, * – H2A и выше по классификации ХСН Страже-ско-Василенко, ** – стадия ХБП 3A и выше.

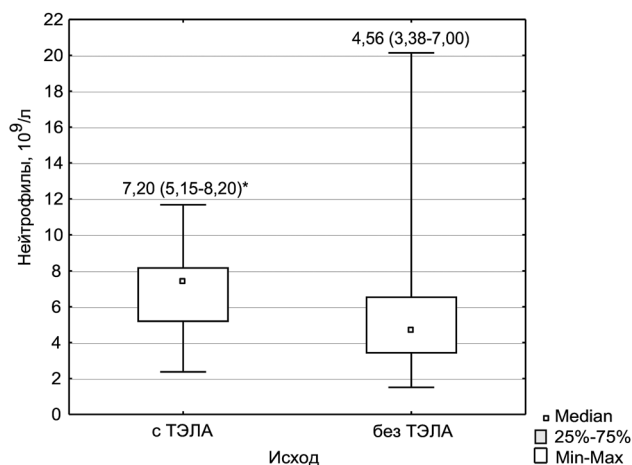


Рисунок 4. Уровень нейтрофилов в исследуемых группах с ТЭЛА ($n = 15$) и без ТЭЛА ($n = 22$) на момент поступления

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что у лиц с COVID-19, повышенным уровнем D-димера и развившейся ТЭЛА на момент поступления заболевание протекает на фоне более выраженной дыхательной недостаточности, более высоких показателей лейкоцитоза и уровня нейтрофилов. У пациентов с COVID-19 и ТЭЛА в сравнении с обследуемыми, у которых во время госпитализации не развилась ТЭЛА, был выше удельный вес лиц с повышенным уровнем ПВ. Выявленная связь между исходом (ТЭЛА) и повышенным уровнем ПВ, повышенным уровнем лейкоцитов, прямые корреляционные связи между рядом показателей воспаления и гемостаза свидетельствуют о наличии у данной категории пациентов COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Существующие данные о вовлечении нейтрофилов в процесс тромбовоспаления и тромбоза в результате образования нейтрофильных ловушек (NETs) у пациентов с SARS-CoV-2 также могут играть роль в развитии ТЭЛА. Патогенетические основы и факторы тромбогенного риска у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего уточнения.

Литература

1. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia* / N. Tang [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.

2. *Coagulopathy in COVID-19* / T. Iba [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2103–2109.

3. *Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* / B. Christensen [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46, № 07. – P. 845–849.

4. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19* / Z. Varga [et al.] // *Lancet.* – 2020. – T. 395, № 10234. – C. 1417–1418.

5. *COVID-19 and venous thromboembolism: A narrative review* / D. E. Angelini [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2022. – T. 6, № 2. – C. e12666.

6. *Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis* / F. Zeng [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 96. – P. 467–474.

7. *Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19* / J. S. Berger [et al.] // *ATVB.* – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2539–2547.

8. *Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis* / L. Cui [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2021. – Vol. 111. – P. 154–163.

9. *Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis* / Y. J. Suh [et al.] // *Radiology.* – 2021. – T. 298, № 2. – C. E70–E80.

References

1. *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia* / N. Tang [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.

2. *Coagulopathy in COVID-19* / T. Iba [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2103–2109.

3. *Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* / B. Christensen [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46, № 07. – P. 845–849.

4. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19* / Z. Varga [et al.] // *Lancet.* – 2020. – T. 395, № 10234. – C. 1417–1418.

5. *COVID-19 and venous thromboembolism: A narrative review* / D. E. Angelini [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2022. – T. 6, № 2. – C. e12666.

6. *Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis* / F. Zeng [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 96. – P. 467–474.

7. *Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19* / J. S. Berger [et al.] // *ATVB.* – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 2539–2547.

8. *Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis* / L. Cui [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2021. – Vol. 111. – P. 154–163.

9. *Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis* / Y. J. Suh [et al.] // *Radiology.* – 2021. – T. 298, № 2. – C. E70–E80.

Поступила 31.05.2022 г.