Научная статья
https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-178-185

BY 4.0

Острый тромбоз вен нижних конечностей у хирургических больных с *COVID*-19

А.П. Власов*✉, *В.В. Щапов, Т.И. Власова, Ш.С. Аль-Кубайси, Н.Ю. Лещанкина, Н.А. Мышкина, И.И. Ситдиков, А.Е. Кормишкин, А.В. Ситдикова, О.Ю. Рубцов

Кафедра факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт
430032, Российская Федерация, Саранск, ул. Ульянова, д. 26А

✉ **Контактная информация:** Власов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Email: vap.61@yandex.ru

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ У пациентов с новой коронавирусной инфекцией установить частоту острого тромбоза вен нижних конечностей и активность наиболее значимых триггерных агентов, приводящих к этому осложнению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ Клинический раздел работы представлен наблюдениями 123 больных с острой хирургической патологией и тромбозом вен нижних конечностей. Первая группа (сравнения) (n=48) — больные с тромбозом вен нижних конечностей, вторая (исследуемая) группа (n=87) — больные с аналогичной проблемой, возникшей на фоне коронавирусной инфекции. Всем больным проведены хирургические вмешательства: тромбэктомия и пликация. До операции, на 1-е, 4-е и 7-е сутки после хирургического вмешательства проводили оценку нарушений системы гемостаза, выраженности синдрома эндогенной интоксикации, липидного обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ Поражение вен нижних конечностей у больных с острой хирургической патологией и новой коронавирусной инфекцией (НКИ) возникает значительно чаще — в 8,04% случаев, чем у такого рода больных без *COVID*-19 — 0,76% (χ^2=252,5, p<0,001). Из 87 больных с острым тромбозом вен системы нижней полой вены и НКИ оперированы 63 пациента (72,41%). В раннем послеоперационном периоде у 11 (17,5%) возник ретромбоз вен. Летальность составила 6,3%. По данным тромбоэластографии, в основной группе значения таких параметров, как реактивное время, скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование и максимальная прочность сгустка, были статистически значимо выше, чем в группе сравнения, что свидетельствует о преобладании гиперкоагуляции у данных больных. У пациентов этой группы отмечены более значимые явления эндотоксемии, оксидативного стресса и активизации фосфолипаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ При новой коронавирусной инфекции у хирургических больных имеется высокая вероятность развития угрожающих тромбогеморрагических осложнений. Важнейшим триггером их возникновения являются существенные нарушения в системе гемостаза, которые в целом характеризуются повышенной способностью крови к тромбообразованию на фоне снижения ее фибринолитической активности. Нарушения в системе гемостаза возникали на фоне оксидативного стресса, активизации фосфолипаз и эндотоксемии. Полученный материал является доказательством значимости новой коронавирусной *COVID*-19 инфекции в усугублении коагулопатии, что играет важную роль в патогенезе болезни в целом и развитии осложнений.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, тромбоз вен, коагулопатия, эндотоксикоз, оксидативный стресс

Ссылка для цитирования Власов А.П., Щапов В.В., Власова Т.И., Аль-Кубайси Ш.С., Лещанкина Н.Ю., Мышкина Н.А. и др. Острый тромбоз вен нижних конечностей у хирургических больных с COVID-19. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2024;13(2):178–185. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-178-185

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование Исследование не имеет спонсорской поддержки

А — текущая амплитуда
ДК — диеновые конъюгаты
ИТ — индекс токсичности
КТ — компьютерная томография
МА — максимальная амплитуда
МДА — малоновый диальдегид
НКИ — новая коронавирусная инфекция
ОКА — общая концентрация альбумина
РСА — резерв связывания альбумина
ТЭГ — тромбоэластография
ЭКА — эффективная концентрация альбумина
CI — коагуляционный индекс
G — максимальная прочность сгустка
K — время формирования сгустка
R — реактивное время

© Власов А.П., Щапов В.В., Власова Т.И., Аль-Кубайси Ш.С., Лещанкина Н.Ю., Мышкина Н.А., Ситдиков И.И., Кормишкин А.Е., Ситдикова А.В., Рубцов О.Ю. М., 2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время борьба с заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и ее последствиями является наиболее актуализированной среди медицинских специалистов [1]. На сегодняшний момент учеными неоднократно доказано, что вирус *SARS-CoV*-2 и его штаммы поражают не только альвеолярную ткань, но и, порой даже в большей степени, эндотелиоциты сосудистых стенок, что приводит к системной микроциркуляторной дисфункции и нарушению реологических свойств крови [2, 3]. Основным фактором, индуцирующим данные нарушения, является гиперфункция свертывающей системы крови с образованием чрезмерного количества прокоагулянтов, стимулирующих развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с генерализованным микротромбообразованием [4–6]. Помимо этого эндотелиальные нарушения приводят к усилению мембранодеструктивных процессов с усилением активности перекисного окисления липидов и гиперпродукцией активных форм кислорода, что вызывает нарушение баланса в системе естественных про- и антиоксидантов [7, 8]. Принимая во внимание вышесказанное, логично предположить, что при НКИ создается основа для формирования различных осложнений тромбогеморрагического характера. Особенно остра проблема у больных, перенесших хирургические вмешательства.

Цель работы: у хирургических больных с НКИ установить частоту острого тромбоза вен нижних конечностей и активность наиболее значимых триггерных агентов, приведших к этому осложнению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены материалы, полученные в РКБ им. С.В. Каткова (Саранск), которая с 2020 года стала выполнять функции госпиталя больных НКИ. За период 2020–2021 годов в хирургическом отделении были пролечены 1082 больных, из которых у 87 больных (8,04 %) возник тромбоз вен нижних конечностей. Эти пациенты явились объектом исследования (основная группа, группа II). За период 2012–2019 годов в хирургическом отделении были пролечены 6348 больных, при этом у 48 больных (0,76%) (группа сравнения, группа I) имели место аналогичные поражения вен нижних конечностей, но у них отсутствовало поражение *COVID*-19.

Диагноз коронавирусной инфекции устанавливался по клиническим, лабораторным и инструментальным данным. По результатам компьютерной томографии (КТ), поражение легких у 34 пациентов (39,1%) составило до 25% (КТ1), у 39 (44,8%) — от 35 до 50% (КТ2), у 14 больных (16,1%) — более 50% (КТ3).

Пациентам проводили комплексное лечение основной патологии и коронавирусной инфекции. Объем и характер терапии определялся согласно временным методическим рекомендациям и включал этиотропный, патогенетический и симптоматический компоненты.

Пациенты в группах соответствовали по основным гендерно-возрастным характеристикам, поражениям вен, а также по объему и характеру оперативного вмешательства (χ^2=1,832÷2,585, p=0,594÷0,767). В первой группе возраст пациентов составил 57,1±5,2 года, а во второй — 53,3±4,7 года. Мужчин в первой группе было 22 (45,8%), женщин — 26 (54,2 %), а во второй — 49 (56,3%) и 38 (43,7%) соответственно.

Диагноз острого тромбоза в системе нижней полой вены основывали на клинических, инструментальных данных: регистрированы признаки наличия тромба и нарушения кровотока при ангиосканировании в процессе ультразвуковой допплерографии.

Уровень нахождения тромба у больных первой группы: вены голени — 21 (43,8%), поверхностная бедренная вена — 15 (31,3%); подколенная вена — 12 (25,0%); второй: 33 (37,9%), 30 (34,5%) и 21 (24,1%) соответственно.

Больным обеих групп выполнены однотипные хирургические вмешательства по восстановлению проходимости определенного сегмента глубокого венозного русла путем удаления флотирующих тромботических масс и формирования препятствия для профилактики миграции тромбов в легочную артерию (пликация вены).

Этапы обследования: до операции, 1-е, 4-е и 7-е сутки после хирургического вмешательства. Больным наряду с рутинными выполняли ряд специальных исследований. Состояние системы гемостаза устанавливали на основе тромбоэластографии (ТЭГ) на *TEG*® 5000 *Thrombelastograph*® (США), оценку выраженности синдрома эндогенной интоксикации производили по содержанию токсичных продуктов гидрофильной (по уровню молекул средней массы) и гидрофобной (по общей (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА), рассчитывали резерв связывания альбумина (РСА) РСА=ЭКА/ОКА и индекс токсичности (ИТ); ИТ=ОКА/ЭКА–1) природы, интенсивность оксидативного стресса — по содержанию первичных и вторичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов, фосфолипазную активность — по активности фосфолипазы A_2.

При расшифровке ТЭГ рассматривали следующие параметры: *R* (реактивное время) — определяет период свертывания крови и характеризует 1–2-ю фазу свертывания; *K* (время формирования сгустка) — время коагуляции, отражающее ее кинетику увеличения прочности сгустка, характеризует 3-ю фазу свертывания крови; α-угол (величина прочности сгустка) — отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование и характеризует уровень фибриногена в плазме; *G* (максимальная прочность сгустка) — прочность сгустка как модуль эластичности; *CI* (коагуляционный индекс) — производный параметр от *R*, *K*, MA (максимальная амплитуда) и угла α, характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом; MA характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством *GP*II*b*/III*a* и отображает максимальную прочность сгустка; A (текущая амплитуда) — амплитуда тромбоэластограммы в последний момент времени в течение настоящего измерения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ *Statistica* 6.0 *for Windows* с расчетом критерия Стьюдента (*t*) и χ^2, средней арифметической выборочной совокупности (*M*), ошибки средней арифметической (*m*). Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Различия между показателями считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как указано выше, поражение вен нижних конечностей у больных с острой хирургической патологией и НКИ возникает значительно чаще — в 8,04%, чем у такого рода больных без *COVID*-19 — 0,76% (χ^2=252,5, p<0,001). В этой группе у 4 пациентов (0,37%) возникла тромбоэмболия легочной артерии.

Из 87 больных с острым тромбозом вен системы нижней полой вены и НКИ оперированы 63 пациента (72,4%). В раннем послеоперационном периоде у 11 (17,5%) возник ретромбоз вен. Летальность составила 6,3% (4 пациента).

Таким образом, у пациентов, оперированных по поводу различных острых хирургических заболеваний и имеющих *COVID*-19, острый тромбоз вен нижних конечностей возникает значительно чаще. Одной из задач работы является определение причин установленного. В этой связи безусловно возникла необходимость, прежде всего, изучения состояния системы гемостаза и ряда патологических процессов, от которых во многом зависит ее состояние.

По данным ТЭГ во II группе реактивное время (*R*) до операции, а также на 1-е, 4-е и 7-е сутки после было статистически значимо ниже референсных значений на 21,1, 27,1, 20,1 и 15,7% (p<0,05) соответственно, что отражает затяжной характер нарушений в системе гемостаза (табл. 1). В группе сравнения отмечалась более выраженная положительная динамика: до операции, на 1-е и 4-е сутки наблюдения *R* было статистически значимо ниже референсных значений на 9,9, 12,1 и 7,5% (p<0,05) соответственно, нормализуясь к 7-м суткам наблюдения. Стоит отметить, что *R* во II группе на всех этапах наблюдения был статистически значимо ниже значений I группы на 12,4 — 17,1% (p<0,05).

Похожая картина прослеживалась и с показателями α-угла и показателем *G*: статистически значимые отличия показателей от нормальных значений в I группе выявлялись перед операцией, на 1-е и 4-е сутки наблюдения: снижение показателей α-угла на 9,5, 19,3, 9,3% (p<0,05), *G* — на 10,1, 13,5, 8,7% (p<0,05) соответственно, в последующем приближаясь к нормальным значениям. Во II группе отклонения α-угла и показателя *G* перед операцией, на 1-е, 4-е и 7-е сутки наблюдения были статистически значимо ниже референсных значений на 20,9 и 15,0, 26,4 и 16,2, 21,4 и 16,6, 12,4 и 12,9% (p<0,05) соответственно. Кроме того, показатель α-угла во II группе на всех этапах наблюдения был ниже значений I группы на 8,8–13,3% (p<0,05). Значения показателя *G* статистически значимо отличались лишь к концу наблюдения: на 4-е и 7-е сутки наблюдения показатель *G* во II группе был снижен относительно I группы на 8,7% (p<0,05).

Время формирования сгустка в обеих группах было схожим, статистически значимо отличаясь от референсных значений лишь на 1-е сутки после операции: показатель *K* был повышен в I и II группах на 18,5 и 22,8% (p<0,05) соответственно.

Параметр МА был понижен у пациентов II группы относительно нормальных значений как перед операцией, так и на 1-е, 4-е, 7-е сутки послеоперативного наблюдения на 14,1, 18,9, 15,3, 9,5% (p<0,05) соответственно, в то время как в I группе данный показатель был статистически значимо ниже нормы лишь перед операцией и на 1-е сутки наблюдения на 9,0 и 13,4% (p<0,05) соответственно, и возвращался к референсным значениям к 4-м суткам после операции, что было статистически значимо выше аналогичных значений данного показателя во II группе на 7,6–11,0% (p<0,05).

При определении параметра текущей амплитуды обнаружено, что данный параметр во II группе был статистически значимо выше референсных значений перед операцией и на 1-е, 4-е, 7-е сутки наблюдения

Таблица 1

Параметры тромбоэластографии больных (M±m)

Table 1

Parameters of thromboelastography of patients (M±m)

Показатель	Группа	Норма	Этап периода наблюдения (сутки)			
			До операции	1	4	7
R, мин	I	4,13±0,12	3,72±0,14*	3,63±0,13*	3,82±0,15*	4,08±0,14
	II		**3,26±0,15***	**3,01±0,11***	**3,30±0,15***	**3,48±0,16***
K, мин	I	1,84±0,11	2,09±0,13	2,18±0,13*	2,07±0,14	1,89±0,12
	II		2,12±0,15	2,26±0,17*	2,17±0,17	2,03±0,18
α – угол, град	I	62,1±1,95	56,2±2,04*	50,1±2,19*	56,3±2,09*	60,1±2,33
	II		**49,1±2,11***	**45,7±2,14***	**48,8±2,31***	**54,4±2,17***
МА, %	I	61,9±1,85	56,3±1,44*	53,6±1,81*	58,9±1,57	60,6±1,83
	II		53,2±1,57*	50,2±1,48*	**52,4±1,43***	**56,0±1,72***
G, d/sc	I	7,21±0,21	6,48±0,31*	6,24±0,27*	6,58±0,20*	6,88±0,25
	II		6,13±0,23*	6,04±0,23*	**6,01±0,18***	**6,28±0,22***
А, мм	I	50,8±1,66	57,1±2,16*	59,3±2,41*	56,7±2,13*	53,7±2,30
	II		**63,9±2,36***	**66,1±2,45***	**64,4±2,57***	**60,6±2,44***
CI, %	I	0,85±0,07	0,97±0,06	1,12±0,08*	0,96±0,07	0,91±0,06
	II		1,05±0,07*	1,17±0,11*	**1,16±0,08***	**1,12±0,07***

Примечания: * — статистически значимое отличие от референсных значений (p<0,05); жирный шрифт — статистически значимое отличие от показателей I группы (p<0,05). А — текущая амплитуда; МА — максимальная амплитуда; *CI* — коагуляционный индекс; *G* — максимальная прочность сгустка; *K* — время формирования сгустка; *R* — реактивное время

Notes: * — statistically significant difference from reference values (p<0.05); bold font — statistically significant difference from the indicators of group I (p<0.05). A — the current amplitude; MA — maximum amplitude; CI — coagulation index; G — the maximum strength of the clot; K — the time of clot formation; R — reactive time

Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2024;13(2):178–185. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-178-185

на 25,8, 30,1, 26,8, 19,3% (p<0,05) соответственно, тогда как в I группе статистически значимое повышение данного показателя наблюдалось перед операцией, на 1-е и 4-е сутки наблюдения на 12,4, 16,7, 11,6% (p<0,05) соответственно, возвращаясь к 7-м суткам к уровню нормы. Отметим, что на всем протяжении наблюдения значения показателя текущей амплитуды во II группе статистически значимо превышали аналогичные значения I группы на 11,5–13,6% (p<0,05). Значения коагуляционного индекса во II группе были статистически значимо выше нормальных значений до операции, на 1-е, 4-е, 7-е сутки наблюдения на 23,5, 37,6, 36,5, 31,8% (p<0,05) соответственно, тогда как в I группе статистически значимое повышение данного показателя было зарегистрировано только на 1-е сутки после операции на 31,8% (p<0,05) с быстрой тенденцией к нормализации. При этом значения CI в I группе статистически значимо превышали аналогичные значения во II группе на 4-е и 7-е сутки наблюдения на 20,8 и 23,1% (p<0,05) соответственно. Несомненно, указанные расстройства гомеостаза на организменном уровне создавали в достаточной степени неблагоприятный фон для функционирования всех систем и не могли не отразиться на тяжести течения послеоперационного периода, в частности на развитии осложнений.

Согласно полученным данным, показатели эндотоксикоза у исследуемых групп пациентов не возвращались к нормативным значениям к конечному сроку наблюдения после операции, однако наиболее выраженные отклонения по отношению к аналогичным данным в группе сравнения отмечались у пациентов с сопутствующей НКИ. Так, уровень молекул средней массы, детектируемых при длине волны (λ), равной 280 нм и 254 нм, до операции, на 1-е, 4-е, 7-е сутки послеоперационного периода во II группе были статистически значимо выше референсных значений на 49,6 и 46,9, 69,4 и 57,9, 62,0 и 50,4, 42,1 и 38,9% (p<0,05) соответственно, что отражает медленно текущий восстановительный процесс. В I группе данные показатели также превышали нормальные значения на всех этапах наблюдения на 24,8–47,9 и 21,4–35,9% (p<0,05), однако в ней положительная динамика данных показателей более выражена: уровень молекул средней массы при λ=280 нм и λ=254 нм в I группе на всех этапах наблюдения был ниже аналогичных показателей II группы на 13,9–18,4 и 14,4–18,7% (p<0,05) соответственно (табл. 2).

Отставание возвращения показателей эндогенной интоксикации к референсным значениям отмечалось в значениях эффективной концентрации альбумина, уровень которой перед операцией, на 1-е, 4-е, 7-е сутки послеоперационного периода во II группе пациентов был статистически значимо ниже нормы на 34,5, 51,0, 40,9, 30,4% (p<0,05) соответственно, тогда как в I группе отличия от нормы регистрировались только до операции, на 1-е и 4-е сутки наблюдения и были ниже нормальных значений на 25,9, 34,6, 30,2% (p<0,05) соответственно, восстанавливаясь к концу периода наблюдения.

Похожая картина наблюдалась со стороны значений резервной связывающей способности альбумина: перед операцией и на этапах послеоперационного периода в I и II группе пациентов данный показатель был статистически значимо ниже нормы на 17,3 и 23,9, 21,5 и 28,4, 18,7 и 24,5, 12,3 и 21,5% (p<0,05) соответственно. Стоит отметить, что на всех этапах наблюдения эффективная концентрация и резервная связывающая способность альбумина во II группе были ниже таковых I группы на 11,7–25,1 и 7,1–10,5% (p<0,05) соответственно.

Индекс токсичности в динамике в I группе был выше нормы на всем протяжении наблюдения на 150,5, 182,0, 155,0 и 99,1% (p<0,05) соответственно, в то время как во II группе эти отклонения в аналогичные периоды наблюдения отличались от таковых в группе сравнения на 29,7–39,4% (p<0,05), превышая референсные значения на 256,8, 268,5, 230,6 и 177,5% (p<0,05) соответственно (статистически значимо во всех 3 случаях).

Эти данные указывают на осложнение в адаптации систем детоксикации организма при присоединении НКИ.

Как нам известно, одними из факторов, затрудняющих скорейшее восстановление структурно-функционального состояния тканевых и органных структур при острой хирургической патологии, является мембранная дестабилизация, возникающая вследствие усиления липопероксидации и фосфолипазной активности.

Таблица 2

Показатели эндотоксикоза у больных

Table 2

Indicators of endotoxemia in patients

Показатель	Группа	Норма	Сроки периода наблюдения (сутки)			
			До операции	1-е	4-е	7-е
Молекулы средней массы (λ=280 нм), усл. ед.	I	0,242±0,015	0,317±0,017*	0,358±0,017*	0,331±0,017*	0,302±0,017*
	II		**0,362±0,016***	**0,410±0,020***	**0,392±0,021***	**0,344±0,018***
Молекулы средней массы (λ=254 нм), усл. ед.	I	0,337±0,017	0,417±0,018*	0,458±0,019*	0,433±0,018*	0,409±0,019*
	II		**0,495±0,020***	**0,532±0,021***	**0,507±0,022***	**0,468±0,022***
Эффективная концентрация альбумина, г/л	I	46,08±1,11	34,15±1,20*	30,12±1,22*	32,15±1,19*	38,14±1,33
	II		**30,17±1,08***	**22,56±1,28***	**27,22±1,05***	**32,07±1,04***
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	I	0,897±0,029	0,742±0,026*	0,704±0,028*	0,729±0,021*	0,787±0,025*
	II		**0,683±0,020***	**0,642±0,025***	**0,677±0,024***	**0,704±0,027***
Индекс токсичности, усл. ед.	I	0,111±0,009	0,278±0,016*	0,313±0,024*	0,283±0,020*	0,221±0,014*
	II		**0,385±0,020***	**0,409±0,028***	**0,367±0,025***	**0,308±0,018***

Примечания: * — статистически значимое отличие от референсных значений (p<0,05); жирный шрифт — статистически значимое отличие от показателей I группы (p<0,05).

Notes: * — statistically significant difference from reference values (p<0.05); bold font — statistically significant difference from the indicators of group I (p<0.05)

Проведенные биохимические исследования плазмы крови у исследуемых групп пациентов показали значительное повышение уровней в плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), особенно в группе больных с НКИ (табл. 3). Перед операцией, на 1-е, 4-е и 7-е сутки послеоперационного наблюдения уровень ДК и МДА в I группе был на 70,0 и 42,4, 90,0 и 52,4, 85,0 и 47,2, 55,0 и 30,7% (p<0,05) соответственно выше нормальных значений, тогда как во II группе аналогичные значения были на 125,0 и 63,2, 155,0 и 77,5, 130,0 и 68,8, 95,0 и 58,4% (p<0,05) соответственно выше нормальных, что в сравнении с I группой было выше на 24,3–34,2 и 14,6–21,2% (p<0,05) соответственно (статистически значимо во всех 3 случаях). Таким образом, если в группе сравнения к 7-м суткам послеоперационного наблюдения отмечалась выраженная положительная динамика в уровне рассматриваемых продуктов перекисного окисления, то в группе пациентов с НКИ отмечался затяжной характер изучаемых дисфункций.

При этом ферментный антиоксидантный потенциал в группе пациентов с коронавирусным поражением падал значительнее, о чем свидетельствовало более выраженное уменьшение активности супероксиддисмутазы относительно физиологической нормы. Так, на всех этапах наблюдения уровень супероксиддисмутазы во II группе был на 27,7, 33,3, 30,4, и 24,2% (p<0,05) соответственно ниже нормы, тогда как в I группе данный показатель составлял 17,0, 25,4, 17,5% (p<0,05), нормализуясь к 7-м суткам наблюдения. Отметим, что во II группе в сравнении с I группой активность супероксиддисмутазы была ниже на всех этапах наблюдения на 10,6–20,7% (p<0,05) (статистически значимо во всех 3 случаях). Подчеркнем также, что в группе пациентов с присоединенной НКИ значительно повышалась и длительно восстанавливалась активность фосфолипазы A_2. До операции и на этапах послеоперационного периода уровень фосфолипазы A_2 во II группе был статистически значимо на 386,8, 470,6, 352,9 и 307,4% (p<0,05) соответственно выше нормальных значений и выше, чем аналогичные показатели I группы на 270,6, 305,9, 188,2 и 83,8% (p<0,05) соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный материал дает основание утверждать, что при новой коронавирусной инфекции у больных хирургического профиля существенно повышается (более чем в 10 раз) вероятность развития угрожающих тромбогеморрагических осложнений. Несомненно, и это подтверждают наши исследования, причем важнейшим триггером их возникновения являются существенные нарушения в системе гемостаза, которые в целом характеризуются повышенной способностью крови к тромбообразованию на фоне снижения ее фибринолитической активности. Несомненный научный и практический интерес имеет фрагмент работы, определяющий возможные механизмы трансформации системы гемостаза. В этом ряду в первую очередь следует отметить явления оксидативного стресса и активизации фосфолипаз, которые, как известно, модулируя фосфолипидный бислой мембран различных клеток, в том числе и вне кровотока, активизируют систему гемостаза в направлении тромбообразования. Отметим и роль эндогенной интоксикации в этом патологическом процессе. С одной стороны, при токсемии система гемостаза также модулируется, с другой — значительный уровень в крови токсичных продуктов указывает на возможное поражение одного из важнейших органов детоксикации — печени, которая, как известно, является важнейшей в продукции факторов свертывания крови. Следует обратить внимание и на то, что даже на фоне проводимой комплексной терапии в раннем послеоперационном периоде нарушения гомеостаза сохраняются, что свидетельствует о затяжном характере патологического процесса и большой вероятности его прогрессирования, и выражалось в рецидивировании тромбообразования, в том числе фатального характера (летальность 6,3%).

ВЫВОДЫ

1. Тромбоз вен нижних конечностей у больных с острой хирургической патологией и новой коронавирусной инфекцией возникает в 8,04%, тогда как без такого рода коморбидной патологии — в 0,76% (χ^2=252,5, p<0,001).

2. Поражение вен нижних конечностей при *COVID*-19 происходит на фоне активизации свертывающей системы и угнетения фибринолитической способности крови: показатель реактивного времени в раннем послеоперационном периоде меньше такового в группе сравнения на 12,4–17,1% (p<0,05); значение коагу-

Таблица 3

Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в плазме крови больных

Table 3

Dynamics of indicators of lipid peroxidation and the antioxidant system in the blood plasma of patients

Показатель	Группа	Норма	Этап периода наблюдения (сутки)			
			До операции	1	4	7
Уровень ДК, усл.ед./мг липидов	I	0,20±0,013	0,34±0,017*	0,38±0,019*	0,37±0,018*	0,31±0,019*
	II		0,45±0,020*	0,51±0,023*	0,46±0,024*	0,39±0,021*
Уровень МДА, нМоль/г белка	I	2,31±0,16	3,29±0,15*	3,52±0,19*	3,40±0,17*	3,02±0,17*
	II		3,77±0,17*	4,10±0,22*	3,90±0,19*	3,66±0,20*
Активность супероксиддисмутазы, усл.ед./мг белка	I	4,05±0,19	3,36±0,13*	3,02±0,15*	3,34±0,16*	3,87±0,14
	II		2,93±0,16*	2,70±0,18*	2,82±0,17*	3,07±0,20*
Активность фосфолипазы A_2, мкМоль/с/г белка	I	0,068±0,008	0,252±0,016*	0,276±0,018*	0,196±0,019*	0,125±0,014*
	II		0,331±0,024*	0,388±0,025*	0,308±0,027*	0,277±0,024*

Примечания: * — статистически значимое отличие от референсных значений (p<0,05); жирный шрифт — статистически значимое отличие от показателей I группы (p<0,05). ДК — диеновые конъюгаты; МДА — малоновый диальдегид

Notes: * — statistically significant difference from reference values (p<0.05); bold font — statistically significant difference from the indicators of group I (p<0.05). ДК — conjugated dienes; МДА — malonic dialdehyde

ляционного индекса — больше на 4-е и 7-е сутки на 20,8 и 23,1% (p<0,05) соответственно.

3. Существенная модификация гемокоагуляционного состояния при новой коронавирусной инфекции сопряжена с эндтоксинемией (повышение уровня водорастворимых токсинов по сравнению с данными группы сравнения на 13,9–18,7%, водонерастворимых токсинов — на 29,7–39,4% (p<0,05)), оксидативным стрессом (уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов возрастал на 14,6–34,2% (p<0,05)) и активизацией фосфолипазы A_2 (на 83,8–305,9% (p<0,05)).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Исаков В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И., Архипов Г.С., Никитина Н.Н. Новая коронавирусная инфекция. Вестник Новгородского государственного университета. 2020;3(119):10–15. https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.3(119).10-15
2. Гомазков О.А. Поражение сосудистого эндотелия как ведущий механизм системной патологии COVID-19. *Успехи современной биологии*. 2021;141(2):118–127. https://doi.org/10.31857/S0042132421020058
3. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Эндотелиальные прогениторные клетки в патогенезе новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2021;(4):199–204. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-199-204
4. Зотов С.О., Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л. Современные представления о патофизиологии гемостаза при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2020;(1):4–18.
5. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Патогенез COVID-19. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(4):113–132. https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132
6. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J.Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358–1364. PMID: 32467443 https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458
7. Якубова Е.Г., Алборов Р.Г. Роль антиоксидантной терапии в профилактике липопероксидации и прокоагулянтной активности тромбоцитов при вирусных инфекциях SARS-COV-2. *Евразийский союз ученых*. 2021;2(84):63–68. https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2021.2.84.1276
8. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5080843. PMID: 31737171 https://doi.org/10.1155/2019/5080843 eCollection 2019

REFERENCES

1. Isakov VA, Isakov DV, Arkhipova EI, Arkhipov GS, Nikitina NN. New coronavirus disease. *Vestnik NovSU*. 2020;3(119):10–15. https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.3(119).10-15
2. Gomazkov OA. Vascular endothelial damage as a leading mechanism of systemic pathology of COVID-19. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2021;141(2):118–127. (In Russ.) https://doi.org/10.31857/S0042132421020058
3. Kuzubova NA, Titova ON, Lebedeva ES, Volchkova EV. Endothelial progenitor cells in the pathogenesis of a new coronavirus infection. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(4):199–204. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-199-204
4. Zotov SO, Antonov VN, Osikov MV, Ignatova GL. Modern concepts of the pathophysiology of hemostasis in the new coronavirus infection COVID-19. *Yuzhno-Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2020;(1):4–18. (In Russ.)
5. Khaytovich AB, Ermachkova PA. The pathogenesis of COVID-19. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2020;23(4):113–132. https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132 (In Russ.)
6. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1358–1364. PMID: 32467443 https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458
7. Yakubova EG, Alborov RG. The role of antioxidant therapy in the prevention of lipid peroxidation and platelet procoagulant activity in SARS-COV-2 viral infections. *Evraziyskiy soyuz uchenykh*. 2021;2(84):63–68. https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2021.2.84.1276 (In Russ.)
8. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5080843. PMID: 31737171 https://doi.org/10.1155/2019/5080843 eCollection 2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Власов Алексей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»;
https://orcid.org/0000-0003-4731-2952, vap.61@yandex.ru;
22%: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи

Щапов Вячеслав Викторович — ассистент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»;
https://orcid.org/0000-0002-2639-7021, shapov70@yandex.ru;
15%: сбор и обработка материала, редактирование

Власова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»;
https://orcid.org/0000-0002-2624-6450, vlasova.tatyanka@mail.ru;
14%: статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»;
https://orcid.org/0000-0003-4984-2674, shekhahmed88@yandex.ru;
10%: сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных

Лещанкина Нина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»;
https://orcid.org/0000-0001-8076-9802, bream25@yandex.ru;
9%: статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи

Мышкина Нина Алексеевна	кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; https://orcid.org/0000-0003-4622-9444, 304ab@mail.ru; 8%: сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных
Ситдиков Илнур Илгизович	аспирант кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; https://orcid.org/0000-0002-1373-1537, vudi.95@mail.ru; 7%: сбор и обработка материала, написание текста
Кормишкин Александр Евгеньевич	кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; https://orcid.org/0000-0003-1623-0196, werewolk88@mail.ru; 6%: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных
Ситдикова Анастасия Владимировна	аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; https://orcid.org/0000-0001-9783-6813, ansit96@mail.ru; 5%: написание текста, статистическая обработка данных
Рубцов Олег Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; https://orcid.org/0000-0001-8399-2938, rubsov-61@yandex.ru; 4%: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Acute Thrombosis of Lower Extremities Veins in Surgical Patients With COVID-19

A.P. Vlasov✉, V.V. Shchapov, T.I. Vlasova, Sh.S. Al-Kubaisi, N.Yu. Leshchankina, N.A. Myshkina, I.I. Sitdikov, A.E. Kormishkin, A.V. Sitdikova, O.Yu. Rubtsov

Department of Faculty Surgery with courses in topographic anatomy and operative surgery, urology and pediatric surgery
N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University
Ulyanova Str. 26A, Saransk, Russian Federation 430032

✉ **Contacts:** Alexey P. Vlasov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University. Email: vap.61@yandex.ru

AIM OF THE STUDY To establish the incidence of acute thrombosis of the veins of the lower extremities and the activity of the most significant trigger agents that led to this complication in patients with a new coronavirus infection.

MATERIAL AND METHODS The clinical section of the work is presented by observations of 123 patients with acute surgical pathology and thrombosis of the veins of the lower extremities. The first group (comparison) (n=48) included patients with thrombosis of the veins of the lower extremities, the second (studied) group (n=87) included patients with a similar problem that arose against the background of coronavirus infection. All patients underwent surgical interventions: thrombectomy and plication. Before surgery, on the 1st, 4th and 7th days after surgery, disorders of the hemostasis system, the severity of endogenous intoxication syndrome, and lipid metabolism were assessed.

RESULTS Damage to the veins of the lower extremities in patients with acute surgical pathology and new coronavirus infection occurs much more often, in 8.04% of cases, than in such patients without COVID-19, in 0.76% (χ^2=252.5, p<0.001). Of the 87 patients with acute venous thrombosis of the inferior vena cava system and COVID-19, 63 patients (72.41%) were operated on. In the early postoperative period, venous rethmbosis occurred in 11 (17.5%) patients. The mortality rate was 6.3%. According to thromboelastography, in the main group the values of such parameters as reactive time, the growth rate of the fibrin network and its structure formation and the maximum strength of the clot were statistically significantly higher than in the control group, which indicates the predominance of hypercoagulation in these patients. Patients in this group showed more significant phenomena of endotoxemia, oxidative stress and activation of phospholipases.

CONCLUSION With a new coronavirus infection, surgical patients have a high probability of developing threatening thrombohemorrhagic complications. The most important trigger for their occurrence is significant disturbances in the hemostatic system, which are generally characterized by an increased ability of the blood to form thrombosis against the background of a decrease in its fibrinolytic activity. Disturbances in the hemostatic system occurred against the background of oxidative stress, activation of phospholipases and endotoxemia. The obtained material is proof of the significance of the new coronavirus COVID-19 infection worsens coagulopathy, which plays an important role in the pathogenesis of the disease in general and the development of complications.

Keywords: coronavirus infection, venous thrombosis, coagulopathy, endotoxemia, oxidative stress

For citation Vlasov A.P., Shchapov V.V., Vlasova T.I., Al-Kubaisi Sh.S., Leshchankina N.Yu., Myshkina N.A., et al. Acute Thrombosis of Lower Extremities Veins in Surgical Patients With COVID-19. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2024;13(2):178–185. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-178-185 (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Alexey P. Vlasov	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0003-4731-2952, vap.61@yandex.ru; 22%, concept and design of the study, text writing, editing, approval of the final version of the article
Vyacheslav V. Shchapov	Assistant at the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0002-2639-7021, shapov70@yandex.ru; 15%, collection and processing of material, editing

Tatyana I. Vlasova	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0002-2624-6450, vlasova.tatyanka@mail.ru; 14%, statistical data processing, text writing, responsibility for the integrity of all parts of the article
Sheikh-Ahmed S. Al-Qubaisi	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0003-4984-2674, shekhahmed88@yandex.ru; 10%, collection and processing of material, writing the text, statistical data processing
Nina Yu. Leshchankina	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0001-8076-9802, breath25@yandex.ru; 9%, statistical data processing, text writing, responsibility for the integrity of all parts of the article
Nina A. Myshkina	Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Hospital Therapy, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0003-4622-9444, 304ab@mail.ru; 8%, collection and processing of material, writing the text, statistical data processing
Ilnur I. Sitdikov	Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0002-1373-1537, vudi.95@mail.ru; 7%, collecting and processing material, writing the text
Alexandr E. Kormishkin	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0003-1623-0196, werewolk88@mail.ru; 6%, collection and processing of material, statistical data processing
Anastasia V. Sitdikova	Postgraduate Student of the Department of Normal and Pathological Physiology, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0001-9783-6813, ansit96@mail.ru; 5%, text writing, statistical data processing
Oleg Yu. Rubtsov	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Surgery with Courses in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, N.P. Ogaryov National Research Mordovian State University; https://orcid.org/0000-0001-8399-2938, rubsov-61@yandex.ru; 4%, collection and processing of material, statistical data processing

Received on 06.03.2023
Review completed on 20.05.2023
Accepted on 26.03.2024

Поступила в редакцию 06.03.2023
Рецензирование завершено 20.05.2023
Принята к печати 26.03.2024