

Предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.И. Тарзиманова[✉], А.Е. Брагина, А.А. Иванников, Е.Е. Быкова, И.И. Шведов, К.А. Оганесян, А.Ю. Исаева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявить предикторы развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование включили 1634 пациента с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В зависимости от наличия ТЭО пациенты разделены на 2 группы. Критерием включения в основную было наличие у 127 пациентов венозных ТЭО (1-я группа), группу сравнения составили 1507 пациентов, у которых течение COVID-19 не осложнилось развитием ТЭО (2-я группа).

Результаты. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявили, что пациенты с ТЭО имели больший процент поражения легочной ткани, чем больные группы сравнения: 55% [37,5; 67,5] и 37,5% [25,0; 47,5] соответственно; $p < 0,001$. Средние значения С-реактивного белка у пациентов 1-й группы составили 129 [60,1; 211] нг/л, что было значительно выше, чем у больных 2-й группы – 41,0 [12,2; 97,6] нг/л; $p < 0,001$, интерлейкин-6 – 176 [52,9; 471] пг/мл и 39,4 [11,0; 107] пг/мл соответственно; $p < 0,001$. При проведении однофакторного регрессионного анализа доказан существенный вклад коморбидной патологии в развитие ТЭО у пациентов с COVID-19. Наличие одновременно трех нозологий (артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС и хроническая болезнь почек) повышало вероятность возникновения ТЭО в 4,81 раза (отношение шансов 4,8117, 95% доверительный интервал 3,2064–7,2207), у пациентов с АГ, ИБС, хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа – в 5,63 раза (отношение шансов 5,6321, 95% доверительный интервал 3,1870–9,9531).

Заключение. Наличие тяжелой коморбидной патологии значительно увеличивало риск развития ТЭО у больных COVID-19. Наиболее значимыми предикторами развития ТЭО у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 являются ИБС, АГ и сахарный диабет 2-го типа.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, предикторы, тромбоэмболия, осложнения

Для цитирования: Подзолков В.И., Волчкова Е.В., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Иванников А.А., Быкова Е.Е., Шведов И.И., Оганесян К.А., Исаева А.Ю. Предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2023;95(11):907–912. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202472

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-6578-1026

Брагина Анна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Иванников Александр Александрович – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Быкова Екатерина Евгеньевна – ассистент каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4830-624X

Шведов Илья Игоревич – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Оганесян Каринэ Арсеновна – зав. терапевтическим отделением клиники факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Исаева Алена Юрьевна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-2562-172X

[✉]**Aida I. Tarzimanova.** E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0002-6578-1026

Anna E. Bragina. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Alexander A. Ivannikov. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Ekaterina E. Bykova. ORCID: 0000-0002-4830-624X

Ilya I. Shvedov. ORCID: 0000-0001-9722-6097

Karine A. Oganesyan. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Alena Yu. Isaeva. ORCID: 0009-0002-2562-172X

Predictors of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection

Valery I. Podzolkov, Elena V. Volchkova, Aida I. Tarzimanova✉, Anna E. Bragina, Alexander A. Ivannikov, Ekaterina E. Bykova, Ilya I. Shvedov, Karine A. Oganessian, Alena Yu. Isaeva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To identify predictors of the development of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. **Materials and methods.** A single-center observational retrospective study included 1634 patients with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus infection. The patients were divided into 2 groups depending on the availability of the feasibility study. The criterion for inclusion of patients in the main group was the presence of venous feasibility studies in 127 patients (group I), the comparison group consisted of 1507 patients in whom the course of COVID-19 was not complicated by the development of feasibility studies (group II). **Results.** When performing computed tomography of the chest organs, it was revealed that patients with a feasibility study had a higher percentage of lung tissue damage than patients in the comparison group: 55% [37.5; 67.5] and 37.5% [25.0; 47.5], respectively ($p < 0.001$). The average values of C-reactive protein in I patients group were 129 [60.1; 211] ng/l, which was significantly higher than in II patients group – 41.0 [12.2; 97.6] ng/l ($p < 0.001$), interleukin-6 – 176 [52.9; 471] pg/ml and 39.4 [11.0; 107] pg/ml ($p < 0.001$), respectively. A one-factor regression analysis proved a significant contribution of comorbid pathology to the development of feasibility studies in patients with COVID-19. The presence of three nosologies at the same time: arterial hypertension, coronary heart disease (CHD) and chronic kidney disease increased the probability of a feasibility study by 4.81 times (odds ratio 4.8117, 95% confidence interval 3.2064–7.2207), in patients with arterial hypertension, CHD, chronic kidney disease and type 2 diabetes – by 5.63 times (odds ratio 5.6321, 95% confidence interval 3.1870–9.9531). **Conclusion.** The presence of severe comorbid pathology significantly increased the risk of developing a feasibility study in patients with COVID-19. The most significant predictors of the development of feasibility studies in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. They are: CHD, arterial hypertension and type 2 diabetes.

Keywords: novel coronavirus infection SARS-CoV-2, predictors, thromboembolism, complications

For citation: Podzolkov VI, Volchkova EV, Tarzimanova AI, Bragina AE, Ivannikov AA, Bykova EE, Shvedov II, Oganessian KA, Isaeva AYU. Predictors of thromboembolic complications in patients with severe SARS-CoV-2 coronavirus infection. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):907–912. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202472

Введение

Эпидемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) остается наиболее актуальной проблемой современной медицины. В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении и профилактике COVID-19, однако показатели заболеваемости имеют тенденцию к волнообразному росту, который связан с появлением новых штаммов вируса.

Несмотря на то, что коронавирусная инфекция в основном поражает систему органов дыхания, течение COVID-19 ассоциировано с развитием широкого спектра осложнений, среди которых особое место занимают тромбозомболические осложнения (ТЭО). Наиболее часто диагностируют тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА) [1–3].

Распространенность ТЭО при COVID-19 связана с тяжестью заболевания. По данным большого исследования S. Cohen и соавт. (2020 г.) распространенность ТГВ нижних конечностей составила 2,4% у пациентов, получавших лечение в условиях терапевтического отделения, и достигала 4,9% у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии [1]. В работе S. Le Jeune и соавт. (2021 г.) показали, что частота встречаемости ТЭЛА у пациентов с тяжелым течением COVID-19 составляла 9,5%, асимптомного ТГВ нижних конечностей достигала 19% [2]. По данным мета-анализа, объединившего аутопсийные исследования пациентов с COVID-19, признаки острой ТЭЛА присутствовали в 30% случаев [3].

Механизм развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 многокомпонентен, ключевыми звеньями патофизиологической цепи развития ТЭО являются эндотелиальная дисфункция, повышение уровня ангиотензина II (АТ II), гипоксия, гиперактивация иммуно-

го ответа на вирусную инвазию с развитием цитокинового шторма [4, 5].

Несмотря на большое число публикаций, посвященных изучению эпидемиологии и патогенезу возникновения ТЭО при коронавирусной инфекции, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос об определении простых и общедоступных предикторов их развития, которые могли бы иметь применение в рутинной клинической практике.

Цель исследования – выявить предикторы развития ТЭО у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование включили 1634 пациента с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, госпитализированных в университетскую клиническую больницу №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), функционировавшую как ковидный госпиталь в период с апреля по сентябрь 2020 г.

В зависимости от наличия ТЭО пациентов разделили на 2 группы. В основную (1-я группа) включили 127 пациентов с ТЭО (ТЭЛА или ТГВ нижних конечностей), группу сравнения (2-я группа) – 1507 пациентов, у которых течение COVID-19 не осложнилось развитием ТЭО.

Исследование одобрил локальный этический комитет ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №07-22 от 7 апреля 2022 г.

Диагноз COVID-19 верифицирован с помощью метода полимеразной цепной реакции на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или с помощью компьютерной томографии (КТ) органов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов**Table 1. Clinical characteristics of patients**

Признак	1-я группа	2-я группа	p-value
Число пациентов, абс. (%)	127 (100)	1507 (100)	–
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	75 [62,5; 82,0]	58 [47,0; 68,0]	<0,001
Мужчины, абс. (%)	71 (55,9)	776 (51,49)	0,339
АГ, абс. (%)	113 (88,97)	884 (58,65)	<0,001
ИБС, абс. (%)	116 (91,33)	447 (29,66)	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	47 (37,01)	133 (8,82)	<0,001
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	18 (14,17)	83 (5,5)	<0,001
ХБП, абс. (%)	105 (82,67)	981 (65,09)	<0,001
СД 2, абс. (%)	54 (42,51)	238 (15,79)	<0,001
Ожирение, абс. (%)	23 (18,11)	175 (11,61)	0,0311

Примечание. Me [Q1; Q3] – медианное значение с квартильным интервалом (Q1 – 25-й и Q3 – 75-й процентиля), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Объем поражения легких по данным КТ органов грудной клетки в исследуемых группах**Table 2. The volume of lung damage according to computed tomography of the chest organs in the study groups**

Степень поражения легочной ткани	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	p-value
КТ-0	0 (0)	23 (1,52)	0,1619
КТ-1	17 (13,38)	390 (25,87)	0,0018
КТ-2	32 (25,19)	729 (48,37)	<0,001
КТ-3	58 (45,66)	311 (20,63)	<0,001
КТ-4	19 (14,96)	43 (2,85)	<0,001

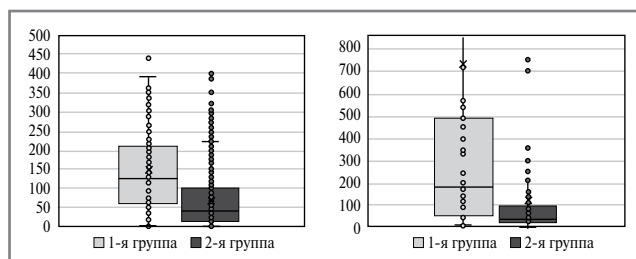
грудной клетки, выполненной всем пациентам при поступлении. При КТ определяли степень поражения легочной ткани на основании Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 №373 [6]: КТ-0 – отсутствие очагов воспаления и инфильтратов; КТ-1 – наличие признаков вирусной пневмонии, захватывающих объем до 25% легочной ткани; КТ-2 – объем поражения легких от 25 до 50%; КТ-3 – от 50 до 75%; КТ-4 – свыше 75% легочной ткани.

Согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии (2019 г.) диагноз ТЭЛА установлен при проведении КТ легочной артерии с контрастным усилением (КТ-ангиопульмонография). Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Участники 1-й группы старше, чем пациенты 2-й группы, достоверно чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек (ХБП) и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Группы сопоставимы по полу и распространенности ожирения.

Все пациенты прошли общеклиническое обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, электрокардиографию в 12 отведениях, эхокардиографию.

Результаты обследования пациентов внесены в электронную базу данных для выполнения статистической

**Рис. 1. Концентрация СРБ (мг/л) и ИЛ-6 (пг/мл) у пациентов 1 и 2-й групп.****Fig. 1. Concentration of C-reactive protein (mg/l) and interleukin-6 (pg/ml) in patients of group I and II.**

обработки с помощью программы Jamovi версии 2.3.13. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. Биноминальные и категориальные переменные представлены с помощью абсолютного числа и доли, выраженной в процентах. При сравнительном анализе количественных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для определения предикторов использовали однофакторную модель логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для определения порогового значения точки отсечения в классификационной модели использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При проведении КТ органов грудной клетки выявили, что пациенты с ТЭО имели больший процент поражения легочной ткани, чем больные группы сравнения (**табл. 2**).

Средний объем поражения легких в 1-й группе составил 55% [37,5; 67,5], во 2-й группе – 37,5% [25,0; 47,5]; $p < 0,001$.

При анализе сатурации кислорода (SpO_2) на атмосферном воздухе установлено, что у пациентов с ТЭО SpO_2 достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составила 92,0% [88,0; 95,0] и 95,0% [93,0; 97,0] соответственно; $p < 0,001$.

Результаты исследований общего и биохимического анализов крови представлены в **табл. 3**.

В 1-й группе обнаружены более низкий уровень гемоглобина, склонность к развитию нейтрофильного лейкоцитоза. В биохимическом анализе крови у пациентов с ТЭО наблюдалось значимое снижение плазменной концентрации альбумина, увеличение уровня креатинина и глюкозы ($p < 0,001$).

К наиболее высокочувствительным воспалительным маркерам относят С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), повышение которых свидетельствует о выраженности воспалительного ответа и напрямую коррелирует с тяжестью состояния больного. Средние значения СРБ у пациентов 1-й группы составили 129 [60,1; 211] нг/л, что было значительно выше, чем у больных 2-й группы, – 41,0 [12,2; 97,6] мг/л; $p < 0,001$; ИЛ-6 – 176 [52,9; 471] пг/мл и 39,4 [11,0; 107] пг/мл соответственно; $p < 0,001$ (**рис. 1**).

В исследовании оценили прогностическую значимость клинических и лабораторных показателей в возникновении ТЭО у больных COVID-19. При проведении однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на развитие ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 имели возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической бо-

Таблица 3. Показатели общего и биохимического анализов крови в исследуемых группах

Table 3. Indicators of general and biochemical blood analysis in the study groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-value	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	126 [109; 139]	135 [125; 146]	<0,001	117–160
Лейкоциты, ×10 ⁹	7,29 [4,90; 10,7]	5,70 [4,40; 7,30]	<0,001	4–11
Нейтрофилы, ×10 ⁹	5,23 [3,04; 8,86]	3,50 [2,48; 4,99]	<0,001	1,5–7
Лимфоциты, ×10 ⁹	0,86 [0,6; 1,23]	1,35 [0,99; 1,80]	<0,001	1–3,7
Тромбоциты, ×10 ¹²	186 [142; 239]	222 [170; 294]	<0,001	140–450
Альбумин, г/л	30,9 [26,2; 35,3]	39,0 [35,1; 41,7]	<0,001	35–52
Креатинин, мкмоль/л	109 [87,5; 133]	92,5 [80,9; 106]	<0,001	44–97
Глюкоза, ммоль/л	6,08 [4,73; 8,18]	5,10 [4,60; 5,90]	<0,001	4,6–6,4
АСТ, Ед/л	41,5 [27,8; 69,0]	33,1 [25,0; 50,0]	0,002	0–35
АЛТ, Ед/л	29,0 [17,0; 52,0]	32,6 [21,0; 51,0]	0,068	10–28
ГГТП, Ед/л	73,0 [34,5; 153]	50,0 [27,0; 115]	0,325	0–38
Мочевая кислота, ммоль/л	418 [264; 573]	323 [250; 426]	0,006	145–415

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза.

Таблица 4. Предикторы возникновения ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Table 4. Predictors of the occurrence of thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст старше 65 лет	5,5364	3,7180–8,2441	<0,001
АГ	5,4966	3,1244–9,6699	<0,001
ИБС	24,8825	13,27616–46,6355	<0,001
ХСН (фракция выброса левого желудочка меньше 50%)	3,009	1,837–4,930	<0,001
ФП	3,8541	2,5436–5,8398	<0,001
СД 2	4,0265	2,7535–5,881	<0,001
ХБП	2,6845	1,6084–4,4807	<0,001
СРБ	1,0099	1,0088–1,0199	<0,001
ИЛ-6	1,002	1,001–1,003	0,00375

лезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка, фибрилляция предсердий (ФП), ХБП, СД 2, увеличение концентрации СРБ и ИЛ-6. Для каждого параметра рассчитаны ОШ и ДИ (табл. 4).

Распространенность коморбидной патологии из расчета на одного пациента достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й группе (рис. 2). Более 77,2% больных с ТЭО имели от 3 до 5 сочетанных заболеваний, наиболее часто диагностировали АГ, ИБС и ХБП.

Мы провели однофакторный регрессионный анализ влияния множественной коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Результат представлен на рис. 3.

На основании этого анализа доказан существенный вклад коморбидной патологии в развитие ТЭО у пациентов с COVID-19. Сочетание АГ с ХБП увеличивало шансы

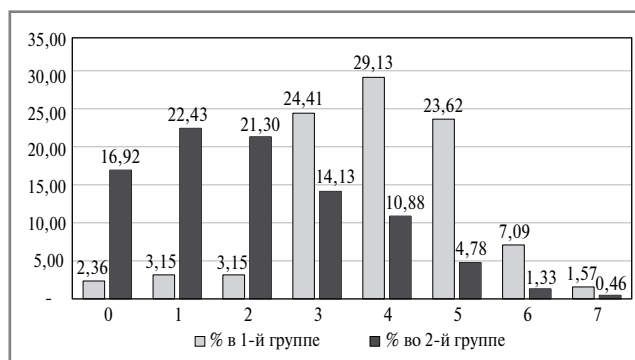


Рис. 2. Частота встречаемости коморбидной патологии из расчета на одного пациента, %.

Fig. 2. Frequency of occurrence of comorbid pathology per patient, %.

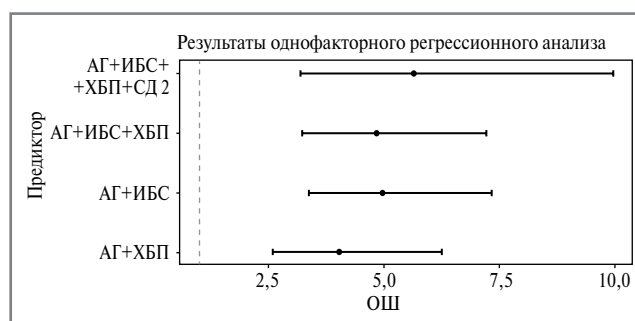


Рис. 3. Влияние коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Fig. 3. The effect of comorbid pathology on the probability of developing thromboembolic complications in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection.

развития ТЭО в 4 раза (ОШ 4,0195, 95% ДИ 2,5922–6,2328), АГ с ИБС – в 4,96 раза (ОШ 4,9634, 95% ДИ 3,3623–7,3270). Наличие одновременно трех нозологий – АГ, ИБС и ХБП – повышало вероятность возникновения ТЭО в 4,81 раза

(ОШ 4,8117, 95% ДИ 3,2064–7,2207), у пациентов с АГ, ИБС, ХБП и СД 2 – в 5,63 раза (ОШ 5,6321, 95% ДИ 3,1870–9,9531).

Обсуждение

Исследование показало, что наиболее значимыми клиническими предикторами развития ТЭЛА у больных COVID-19 явились пожилой возраст и наличие тяжелой коморбидной патологии. Значительно повышали риск возникновения ТЭО заболевания сердечно-сосудистой системы – ИБС (ОШ 24,8, ДИ 13,3–46,6) и АГ (ОШ 5,5, ДИ 3,1–4,7). Заболевание пациентов с сердечно-сосудистой патологией COVID-19 приводит к тяжелым повреждениям функции эндотелия, активации системы гемостаза и развитию коагулопатии, которая играет значительную роль в патогенезе тромбообразования [7].

Электронно-микроскопические исследования, проведенные М. Ackermann и соавт., доказали наличие SARS-CoV-2 в эндотелиальных клетках и во внеклеточном пространстве. Авторы выявили ультраструктурное повреждение эндотелия и показали, что при COVID-19 наблюдается диссеминированное альвеолярное повреждение, связанное с некрозом, лимфоцитарным воспалением и микротромбозом [8].

К наиболее значимым механизмам развития ТЭЛА при COVID-19 относят дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). SARS-CoV-2 использует спайковидный S-белок для связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на мембране миокардиальной клетки. Взаимодействие между вирусом и рецептором АПФ-2 клетки-хозяина является начальным этапом проникновения вирусной инфекции и важным фактором, определяющим видовой диапазон хозяина и тропность к тканям. Протеолитическое расщепление спайковых белков с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа человека (TMPRSS2) сопровождается слиянием мембран вируса и клетки-хозяина. Когда вирус связывается с рецепторами АПФ-2, происходит подавление этих рецепторов, что вызывает беспрепятственное накопление АТ II и приводит к усилению его неблагоприятных биологических эффектов [9].

В предыдущих наших работах доказано, что АГ и ФП значительно увеличивают риск неблагоприятного течения COVID-19 и являются независимыми факторами развития ТЭЛА [10, 11]. Значительное повышение АТ II при COVID-19 наблюдается у больных АГ, ИБС, ХСН. Дисрегуляция РААС приводит к разрушению контактов между эндотелиоцитами, стимуляции выработки тромбоцитарного фактора роста и увеличению агрегации тромбоцитов, что повышает риск тромбообразования [12–15].

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется значительным повышением концентрации в плазме крови провоспалительных цитокинов. Одним из механизмов иммунного ответа на острую инфекцию является развитие гиперкоагуляционного состояния, которое развивается как часть системного воспалительного ответа. В исследовании показано, что высокий уровень СРБ и ИЛ-6 является наиболее значимым лабораторным предиктором развития ТЭЛА у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Т. Menter и соавт. (2020 г.) доказали появление микроциркуляторных нарушений и микротромбов в капиллярах всех внутренних органов при тяжелом течении COVID-19, что свидетельствует о тяжелом повреждении функции эндотелия всего микроциркуляторного русла [16].

Таким образом, ТЭО являются распространенными осложнениями COVID-19. Их патогенез включает прямое цитотоксическое действие вируса SARS-CoV-2, эндотелиальную дисфункцию, дисрегуляцию РААС, чрезмерную активацию иммунного ответа на вирусную инвазию. Пожилой возраст, наличие тяжелой коморбидной патологии и высокий уровень провоспалительных цитокинов являются независимыми предикторами ТЭЛА и ТГВ нижних конечностей у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Заключение

Наиболее значимыми предикторами развития ТЭО у пациентов с COVID-19 являются ИБС (ОШ 24,9, ДИ 12,3–46,6), АГ (ОШ 5,5, ДИ 3,1–9,7) и СД 2 (ОШ 4,0, ДИ 2,8–5,9).

Наличие тяжелой коморбидной патологии значительно увеличивало риск развития ТЭО у больных COVID-19. Сочетание трех нозологий (АГ, ИБС и ХБП) повышало вероятность возникновения ТЭО при COVID-19 в 4,8 раза, сочетание четырех нозологий (АГ, ИБС, ХБП и СД 2) – в 5,6 раза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол заседания №07-22 от 07.04.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol 07-22, 07.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

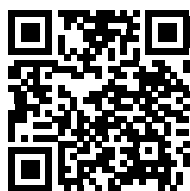
АГ – артериальная гипертензия
 АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
 АТ II – ангиотензин II
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ-6 – интерлейкин-6
 КТ – компьютерная томография
 ОШ – отношение шансов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СРБ – С-реактивный белок
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭО – тромбоэмболические осложнения
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 CHD – coronary heart disease
 TECs – thromboembolic complications

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen SL, Gianos E, Barish MA, et al. Prevalence and predictors of venous thromboembolism or mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1043-53. DOI:10.1055/a-1366-9656
- Le Jeune S, Suhl J, Benainous R, et al. High prevalence of early asymptomatic venous thromboembolism in anticoagulated COVID-19 patients hospitalized in general wards. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):637-41. DOI:10.1007/s12239-020-02246-w
- Zuin M, Engelen MM, Bilato C, et al. Prevalence of acute pulmonary embolism at autopsy in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2022;171:159-64. DOI:10.1016/j.amjcard.2022.01.051
- Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2021;10(1):14-26 [Petrikov SS, Ivannikov AA, Vasilchenko MK, et al. COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal „Emergency Medical Care“.* 2021;10(1):14-26 (in Russian)]. DOI:10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26
- Cheng NM, Chan YC, Cheng SW. COVID-19 related thrombosis: A mini-review. *Phlebology.* 2022;37(5):326-37. DOI:10.1177/02683555211052170
- Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому). Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 17.04.2020). Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html>. Ссылка активна на 02.05.2023 [Ob utverzhdenii algoritma deystvii vracha pri postuplenii v stacionar patsienta s podozreniem na vnebol'nichnuiu pnevmoniiu, koronavirusnuiu infektsiiu (COVID-19), poriadka vypiski iz stacionara patsientov s vnebol'nichnoi pnevmoniei, koronavirusnoi infektsiei (COVID-19), dlia prodolzheniia lecheniia v ambulatornykh usloviakh (na domu). Prikaz Departamenta zdravookhraneniia g. Moskvy ot 08.04.2020 №373 (red. ot 17.04.2020). Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html>. Accessed: 02.05.2023 (in Russian)].
- Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* 2022;21(1):78-86 [Vlasov TD, Yashin SM. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2022;21(1):78-86 (in Russian)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432
- Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human inflammation. *Gerontology.* 2019;65(5):495-504. DOI:10.1159/000497375
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2023;19(1):4-10 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(1):4-10 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10
- Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5095 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5095 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5095
- Jing H, Wu X, Xiang M, et al. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:992384. DOI:10.3389/fimmu.2022.992384
- Acanfora D, Acanfora C, Ciccone MM, et al. The Cross-Talk between Thrombosis and Inflammatory Storm in Acute and Long-COVID-19: Therapeutic Targets and Clinical Cases. *Viruses.* 2021;13(10):1904. DOI:10.3390/v13101904
- Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(11):1397-413. DOI:10.1080/14787210.2021.1915129
- Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(1):23-35. DOI:10.1016/j.jvsv.2020.08.030
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209. DOI:10.1111/his.14134

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2023



OMNIDOCTOR.RU