

*На правах рукописи*



Иванников Александр Александрович

**Предикторы тромбозмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией  
SARS-CoV-2**

3.1.20. Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Тарзиманова Аида Ильгизовна**

**Официальный оппоненты:**

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, заместитель директора по научной работе

**Явелов Игорь Семёнович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «14» мая 2024 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), остается одной из глобальных проблем современного мирового сообщества. В последние два года достигнуты определенные успехи в профилактике и лечении COVID-19, однако появление новых штаммов вируса определяет высокую актуальность изучения данной инфекции. Течение COVID-19 ассоциировано с развитием широкого спектра осложнений, среди которых особое место занимают тромбозы и тромбоемболии [Helms J. и соавт. (2020)].

Тромбоемболические осложнения (ТЭО) при COVID-19 диагностируют как в бассейнах венозного, так и артериального русел. Риск венозной тромбоемболии остается высоким у госпитализированных пациентов, несмотря на антикоагулянтную профилактику [Middeldorp S. и соавт. (2020)]. Наиболее высокий показатель в структуре летальности пациентов с COVID-19 занимает тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) [Cheng N. M. и соавт. (2022)].

Среди множества факторов риска развития ТЭО при COVID-19 активно обсуждаются пожилой возраст и наличие сочетанной коморбидной патологии [Чазова И.Е. и соавт. (2021)]. Согласно данным отечественной и мировой литературы, распространенность ТЭО у пациентов с COVID-19 взаимосвязана с тяжестью течения инфекции [Драпкина О.М. и соавт (2022), Roncon L. и соавт. (2020),].

Причины, приводящие к развитию ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 многофакторны. В настоящее время активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции, синдрома системного воспалительного ответа, дисрегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [Шляхто Е.В. и соавт. (2020)]. Помимо традиционных факторов риска венозного тромбоза при ТЭЛА рассматривается роль локального внутрилегочного усиления тромбообразования вследствие повреждения эпителия респираторного тракта, дисфункции тромбоцитов и эндотелиальных клеток, развития коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Wang L. и соавт. (2020)].

Имеющиеся публикации, посвященные изучению патогенеза возникновения ТЭО при коронавирусной инфекции, не позволяют полностью понять сложные механизмы тромбообразования. До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос об определении простых и общедоступных предикторов развития ТЭО, которые могли бы иметь применение в рутинной клинической практике. Ранняя диагностика предикторов тромбоемболических осложнений у пациентов с COVID-19 и их профилактика позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз.

### **Степень ее разработанности**

В настоящее время проведено несколько исследований, посвященных анализу факторов риска развития ТЭО при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В крупномасштабном регистре АКТИВ (2022) было показано значение коморбидной патологии в возникновении ТЭО у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [Арутюнов Г.П. и др., 2022]. В исследовании Fauvel С. и соавторов (2021) была доказана роль воспаления в развитии ТЭО при COVID-19. Однако, в проведенных исследованиях не проводилась комплексная оценка всех факторов риска тромбоэмболических событий, не разработана математическая модель подсчета вероятности ТЭО при тяжелом течении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

### **Цель исследования**

Выявить независимые предикторы развития тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

### **Задачи исследования**

1. Оценить вклад коморбидной патологии и пожилого возраста в развитии тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.
2. Изучить изменение лабораторных маркёров воспаления и их предиктивную значимость в развитии тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19.
3. Изучить влияние поражения дыхательной системы в появлении тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.
4. Оценить изменения сократительной функции миокарда и их прогностическую значимость в развитии тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19.
5. Разработать математическую модель расчета вероятности тромбоэмболических осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка факторов риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Впервые установлено, что предикторами развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 являются наличие коморбидной патологии, повышение маркеров воспаления и снижение сатурации кислорода на воздухе.

Впервые разработана математическая модель расчета вероятности тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

### **Личный вклад автора**

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Ретроспективный анализ историй болезни, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе показана значимость коморбидной патологии, высокой активности воспаления и тяжелой дыхательной недостаточности в развитии тромбоэмболических осложнений при COVID-19, что может быть основой для разработки персонализированных схем лечения больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Результаты диссертационного исследования «Предикторы тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2» внедрены в лечебную работу Университетской Клинической Больницы №4 и образовательный процесс на базе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Методология и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ 1634 архивных историй болезни пациентов, госпитализированных с верифицированным диагнозом COVID-19. Были проанализированы клиничко-anamnestические данные, показатели лабораторных и инструментальных методов исследования, которые были выполнены пациентам при поступлении. С помощью регрессионного анализа, на основании полученной информации были выявлены предикторы развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.

В ходе исследования была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития тромбоэмболических осложнений в ходе текущей госпитализации, в том числе с помощью применения алгоритмов машинного обучения. Разработанная модель была валидирована на той же выборке пациентов и использованием метода кросс-валидации.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Доказано, что наличие артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета и пожилой возраст увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.
2. Установлено, что повышение плазменной концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 являются предикторами развития тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

3. Выявлено, что снижение сатурации кислорода на воздухе и большой объем поражения легочной паренхимы при COVID-19 могут использоваться для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений.

4. Доказана высокая диагностическая эффективность разработанной математической модели в оценке риска тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация работы состоялась 31 октября 2023 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертации были представлены в качестве доклада на XVIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (онлайн, 2022).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 7 и 14 паспорта кардиологии.

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором было опубликовано 11 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 1; статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus – 6, из них 3 обзорные; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 107 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам собственного исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 133 источника, из которых 36 отечественных и 97 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 31 рисунком.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы**

Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на базе Университетской клинической больницы №4, перепрофилированной в 2020-2022 годы в ковидный госпиталь.

Проведен ретроспективный анализ 1634 архивных историй болезней пациентов с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)», госпитализированных в период с апреля по сентябрь 2020 года. Пациенты были разделены на две группы: в I группу (основная группа) были включены 127 больных с COVID-19, у которых во время госпитализации были диагностированы ТЭО; II группу (группа сравнения) составили 1507 пациентов без ТЭО, что иллюстрирует рисунок 1.

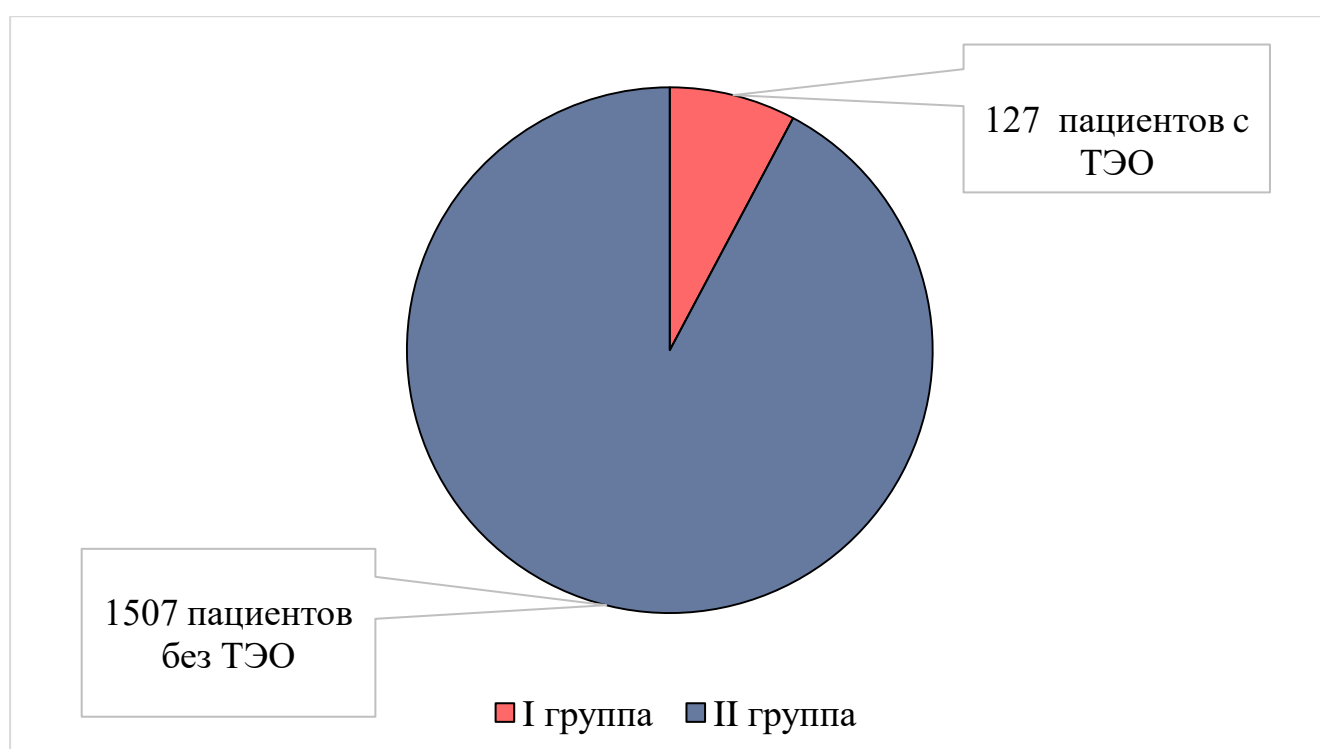


Рисунок 1 - Частота встречаемости ТЭО у пациентов с COVID-19

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз коронавирусной инфекции, который был подтвержден наличием РНК вируса SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции или по данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Среди пациентов I группы у 100 (78,74%) больных была диагностирована ТЭЛА, диагноз которой был верифицирован по данным МСКТ органов грудной клетки с контрастированием; у 27 (21,25%) пациентов ТГВ нижних конечностей.

Критериями невключения пациентов в исследование были: беременность; кормление грудью; тяжелые онкологические заболевания; терминальная стадия хронической болезни почек

(скорость клубочковой фильтрации  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), диагностированная до госпитализации; хронические гематологические заболевания, приводящие к нарушениям в системе гемостаза.

Данное исследование в рамках диссертационной работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол заседания №07-22 от 07.04.2022 года.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика	Пациенты с ТЭО (I группа)	Пациенты без ТЭО (II группа)	p-value
Количество пациентов	127	1507	
Медиана возраста, Ме [Q1; Q3]	75 [62,5; 82,0]	58 [47,0; 68,0]	$< 0,001$
Женщины, n (%)	56 (44,09%)	731 (48,5%)	0,339
Мужчины, n (%)	71 (55,9%)	776 (51,49%)	0,339
Артериальная гипертензия, n (%)	113 (86,61%)	772 (47,91%)	$< 0,001$
ИБС: стенокардия напряжения, n (%)	116 (91,33%)	447 (29,66%)	$< 0,001$
постинфарктный кардиосклероз, n (%)	47 (37,01%)	133 (8,82%)	$< 0,001$
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	93 (73,22%)	385 (25,54%)	$< 0,001$
Хроническая болезнь почек, n (%)	105 (82,67%)	981 (65,09%)	$< 0,001$
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	54 (42,51%)	238 (15,79%)	$< 0,001$
Ожирение, n (%)	23 (18,11%)	175 (11,61%)	0,29

### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ и моделирование проводилось с помощью программного обеспечения jupyter версии 2.3.1, языков программирования python версии 3.11 и его программных библиотек pandas, numpy, sklearn, matplotlib, seaborn, и R версии 4.0. Количественные данные, в независимости от нормальности распределения, представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Биноминальные и категориальные переменные представлены с помощью указания абсолютного числа и доли, выраженной в процентах (n (%)). Для сравнения количественных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни. Выбор статистического критерия для сравнения долей основывался на



определении частоты ожидаемых явления (ОЯ). При  $OЯ \leq 5$  использовался точный критерий Фишера, при ОЯ от 6 до 9 – критерий  $\chi^2$ -Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность, при  $OЯ \geq 10$  – критерий  $\chi^2$ -Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Значение возраста и коморбидной патологии в развитии тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

При анализе клинических данных было обнаружено, что пациенты с ТЭО были достоверно старше, чем больные группы сравнения. Медиана возраста составила 75,0 [62,5; 82;0] и 58,0 [47,0; 68,0] лет соответственно ( $p < 0,001$ ), что представлено на рисунке 2.

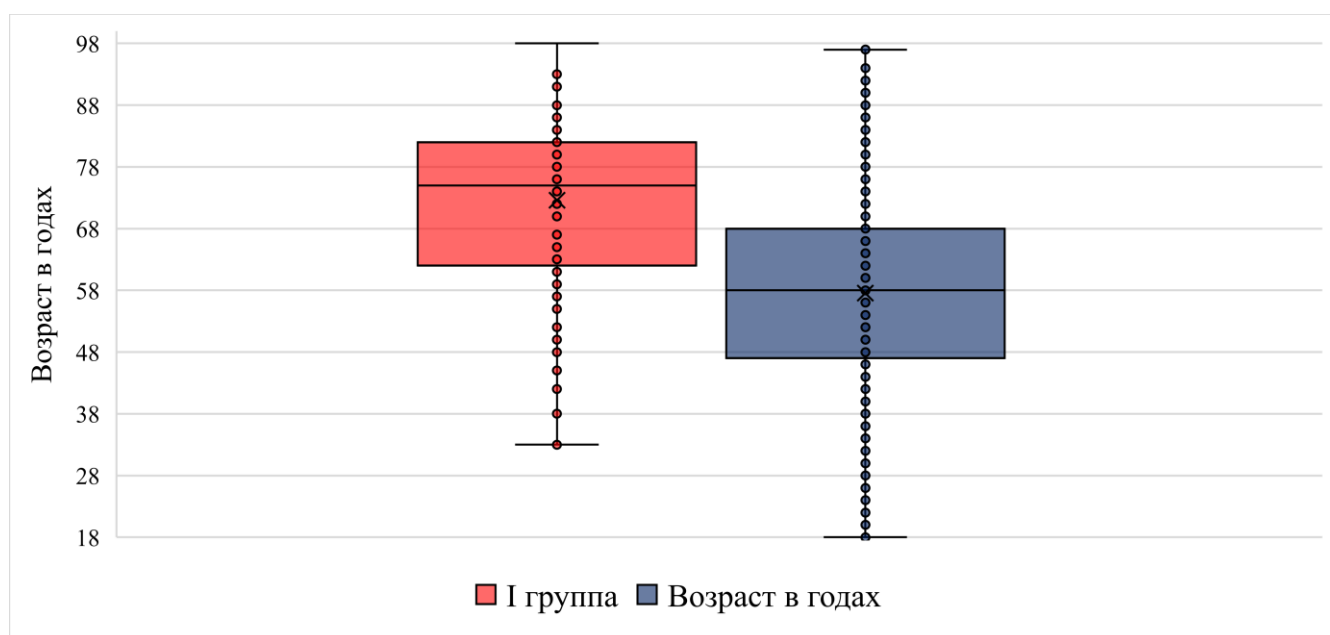


Рисунок 2 - Медиана возраста в исследуемых группах

При использовании однофакторной модели бинамиальной логистической регрессии было доказано, что возраст старше 65 лет увеличивал шансы возникновения ТЭО у больных с COVID-19 в 5,5 раз (отношение шансов (ОШ) : 5,5364, 95% ДИ: 3,7180 - 8,2441,  $p < 0,001$ ), а каждое последующее увеличение возраста на 1 год дополнительно повышало шансы развития ТЭО в 1,06 раза (ОШ: 1,06995, 95% ДИ: 1,06 - 1,08,  $p < 0,001$ ).

Большинство пациентов I группы имели тяжелую сердечно-сосудистую патологию. При проведении однофакторного анализа, было установлено, что АГ увеличивала шансы развития ТЭО в 5,5 раз (ОШ: 5,4966, 95% ДИ: 3,1244 - 9,6699,  $p < 0,001$ ), ИБС - в 25 раз (ОШ: 24,88255, 95% ДИ: 13,27616 - 46,635,  $p < 0,001$ ), ХСН со сниженной ФВ ЛЖ – в 3 раза (ОШ: 3,009, 95% ДИ: 1,837 – 4,930,  $p < 0,001$ ), постинфарктный кардиосклероз - в 6 раз (ОШ: 6,0931, 95% ДИ: 4,0759 - 9,1086,  $p < 0,001$ ), ОНМК в анамнезе - в 2,8 раза (ОШ: 2,8514, 95% ДИ: 1,6519 - 4,9218,  $p < 0,001$ ),

фибрилляция предсердий - в 3,8 раза (ОШ: 3,8541, 95% ДИ: 2,5436 - 5,8398,  $p < 0,001$ ), что представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Значение сердечно-сосудистой патологии в развитии тромбоэмболических осложнений у больных с COVID-19

Сердечно-сосудистая патология	ОШ	95% ДИ	p-value
Артериальная гипертензия	5,4966	3,1244 - 9,6699	< 0,001
Ишемическая болезнь сердца	24,8825	13,27616 - 46,6355	< 0,001
ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	3,009	1,837 - 4,930	< 0,001
Постинфарктный кардиосклероз	6,0931	4,0759 - 9,1086	< 0,001
Фибрилляция предсердий	3,8541	2,5436 - 5,8398	< 0,001

В нашем исследовании был проведен однофакторный регрессионный анализ влияния множественной коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (рисунок 3).

На основании проведенного анализа было показано, что сочетание артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) увеличивало шансы развития ТЭО при COVID-19 в 4 раза (ОШ: 4,0195, 95% ДИ: 2,5922 – 6,2328,  $p < 0,001$ ); АГ и ИБС – в 4,96 раза (ОШ: 4,9634, 95% ДИ: 3,3623 – 7,3270,  $p < 0,001$ ); АГ, ИБС и ХБП – в 4,81 раз (ОШ: 4,8117, 95% ДИ: 3,2064 – 7,2207,  $p < 0,001$ ); АГ, ИБС, ХБП и сахарный диабет 2-го типа – в 5,63 раза (ОШ: 5,6321, 95% ДИ: 3,1870 – 9,9531,  $p < 0,001$ ).

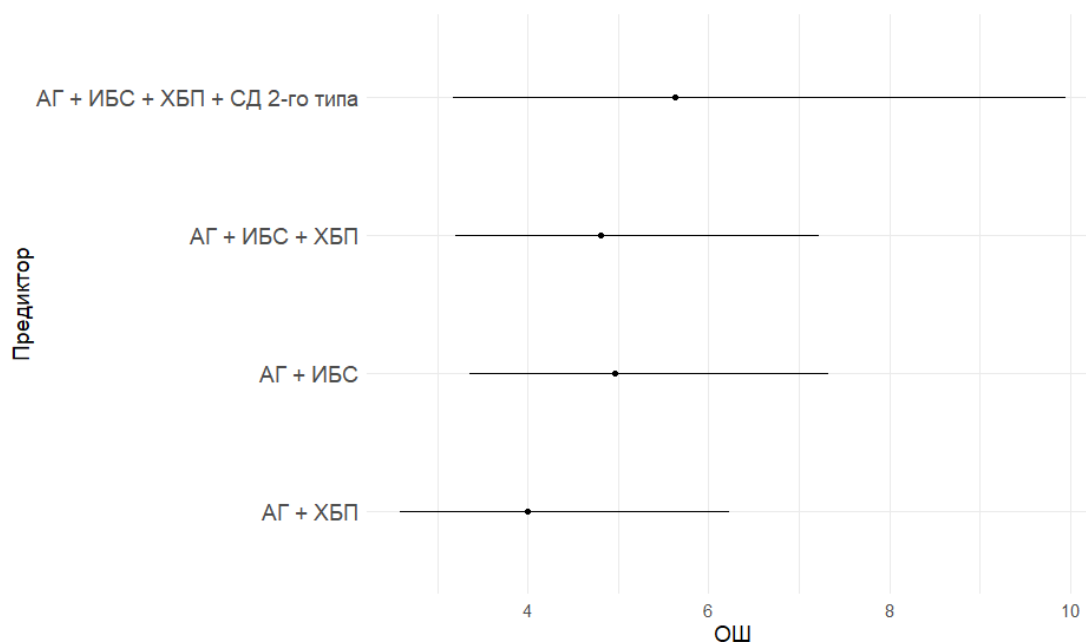


Рисунок 3 - Влияние множественной коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

При анализе летальных исходов было установлено, что смертность среди пациентов с ТЭО была достоверно выше, чем у больных группы сравнения и составила 100 (78,74%) и 53 (3,51%) случаев соответственно ( $p < 0,001$ ). Среди больных I группы основной причиной смерти была ТЭЛА ( $p < 0,001$ ), у больных группы сравнения – острый респираторный дистресс-синдром ( $p < 0,001$ ).

### Поражение легких у пациентов в исследуемых группах

При проведении КТ органов грудной клетки было выявлено, что пациенты с ТЭО имели больший объем поражения легких - 55% [37,5; 67,5], чем больные группы сравнения - 37,5 % [25,0; 47,5] ( $p < 0,001$ ).

Нами был проведен анализ степени поражения легких по данным КТ органов грудной клетки. Было обнаружено, что 60,62% больных с ТЭО имели тяжелую степень поражения легких КТ-3 и КТ-4, у больных группы сравнения данный показатель составил 23,48%.

Таблица 3 - Степень поражения легких по данным КТ органов грудной клетки

Степень поражения легких	I группа	II группа	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

При проведении однофакторного анализа методом биномиальной логистической регрессии было установлено, что у больных с коронавирусной пневмонией SARS-CoV-2 поражение легких превышающее 50% по данным КТ органов грудной клетки увеличивало шансы развития тромбоэмболических осложнений в 5 раз (ОШ: 5,0694, 95% ДИ: 3,4755 - 7,3944,  $p < 0,001$ ).

При анализе уровня сатурации кислорода на атмосферном воздухе ( $SpO_2$ ) при поступлении в стационар было установлено, что в I группе средние значения  $SpO_2$  составили 92,0% [88,0; 95,0] и были достоверно ниже, чем во II группе - 95,0 % [93,0; 97,0] ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4).

При проведении ROC-анализа (рисунок 15) было определено пороговое значение сатурации кислорода  $SpO_2$  на атмосферном воздухе равное 93% (AUC – 0,715, 95% ДИ: 0,664 – 0,766,  $p < 0,001$ ), ниже которого у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 значительно повышалась вероятность развития ТЭО. Чувствительность метода составила 77,13%, специфичность – 57,38%.

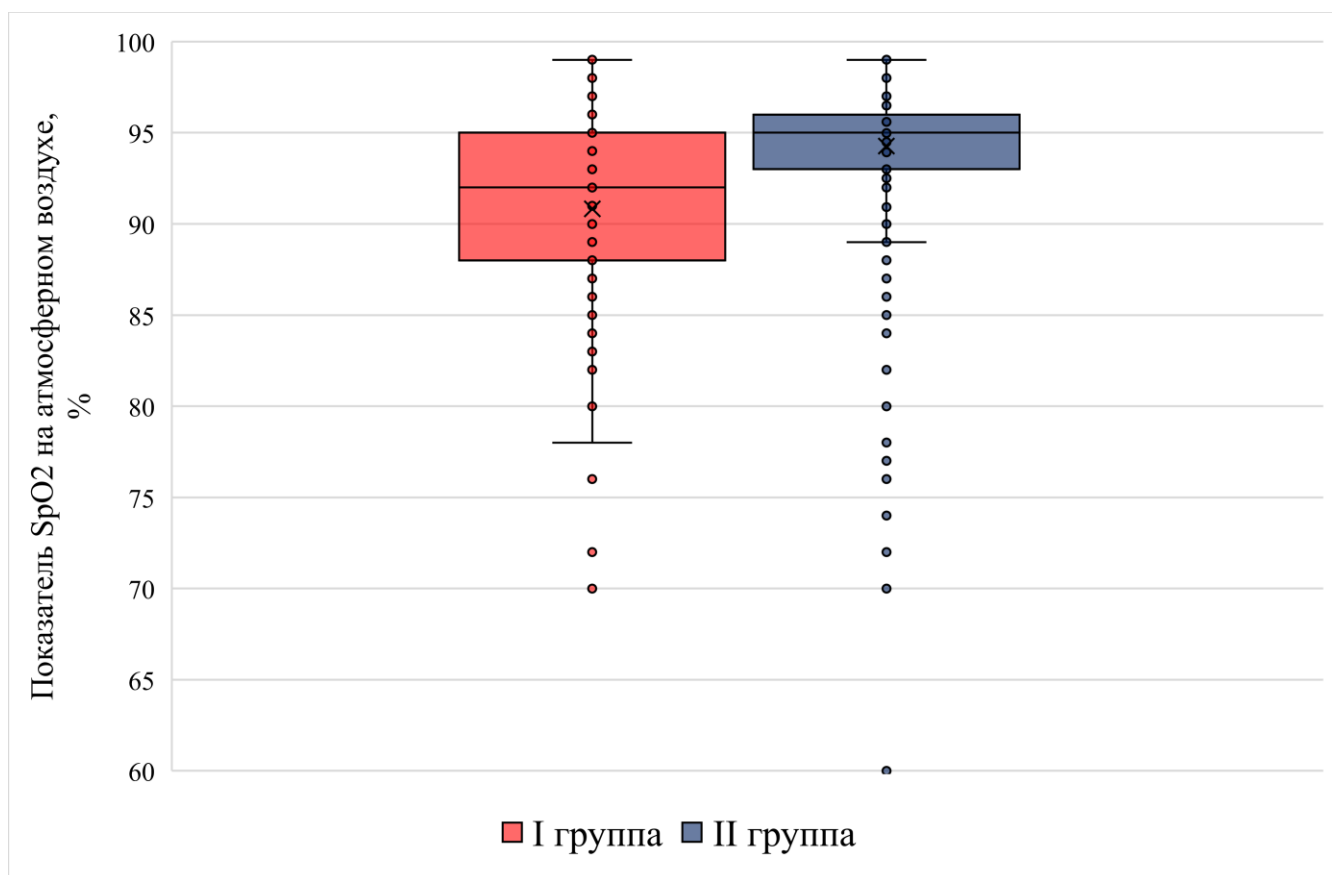
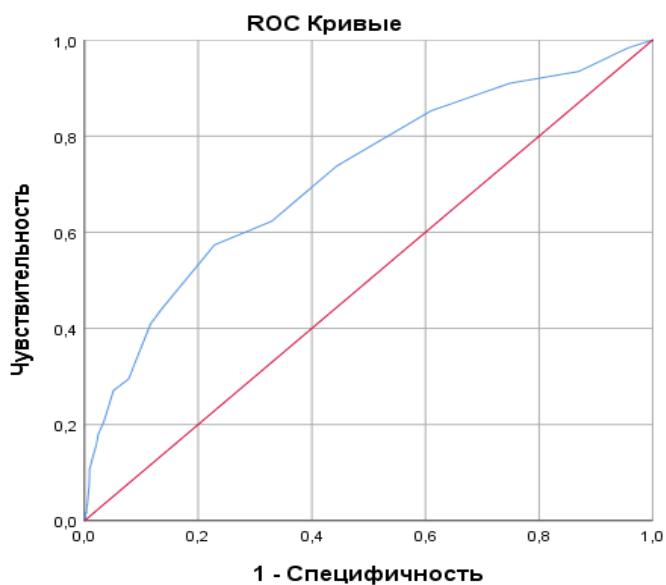


Рисунок 4 - Среднее значение сатурации кислорода на воздухе при поступлении пациентов в стационар в исследуемых группах

Методом биноминальной логистической регрессии было установлено, что сатурация кислорода на воздухе менее 93%, измеренная при поступлении в стационар, увеличивает шансы развития ТЭО в 4,5 раза (ОШ: 4,5403, 95% ДИ: 3,1088 – 6,6310,  $p < 0,001$ , рисунок 5).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 5 - ROC-анализ снижения сатурации кислорода на воздухе менее 93% для прогнозирования развития ТЭО у больных с COVID-19

Тяжелое поражение легочной паренхимы и развитие дыхательной недостаточности являются независимыми предикторами ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Снижение сатурации кислорода на воздухе менее 93% (AUC – 0,715, 95% ДИ: 0,664 – 0,766,  $p < 0,001$ ) значительно повышало вероятность развития ТЭО (чувствительность метода составила 77,13%, специфичность – 57,38%).

### Изменение лабораторных показателей в исследуемых группах

В общем анализе крови у больных с ТЭО обращало на себя внимание достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов -  $0,86 [0,6; 1,23] \times 10^9$ , чем у пациентов группы сравнения -  $1,35 [0,99; 1,80] \times 10^9$  ( $p < 0,001$ ), увеличение нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения - 6,40 [3,12; 11,8] и 2,44 [1,62; 4,15] соответственно ( $p < 0,001$ ). Пациенты I группы имели более низкий уровень гемоглобина, чем больные II группы - 126 [109; 139] и 135 [125; 146] г/л ( $p < 0,001$ ).

У больных с ТЭО наблюдались статистически значимо более низкая концентрация альбумина плазмы крови, чем у больных группы сравнения - 30,9 [26,2; 35,3] г/л и 39,0 [35,1; 41,7] г/л ( $p < 0,001$ , рисунок 6). Плазменные концентрации мочевины и креатинина были достоверно выше в I группе, чем во II группе - 8,40 [6,20; 12,9] и 5,50 [4,30; 7,10] ммоль/л ( $p < 0,001$ ); 109 [87,5; 133] и 92,5 [80,9; 106] мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) соответственно.

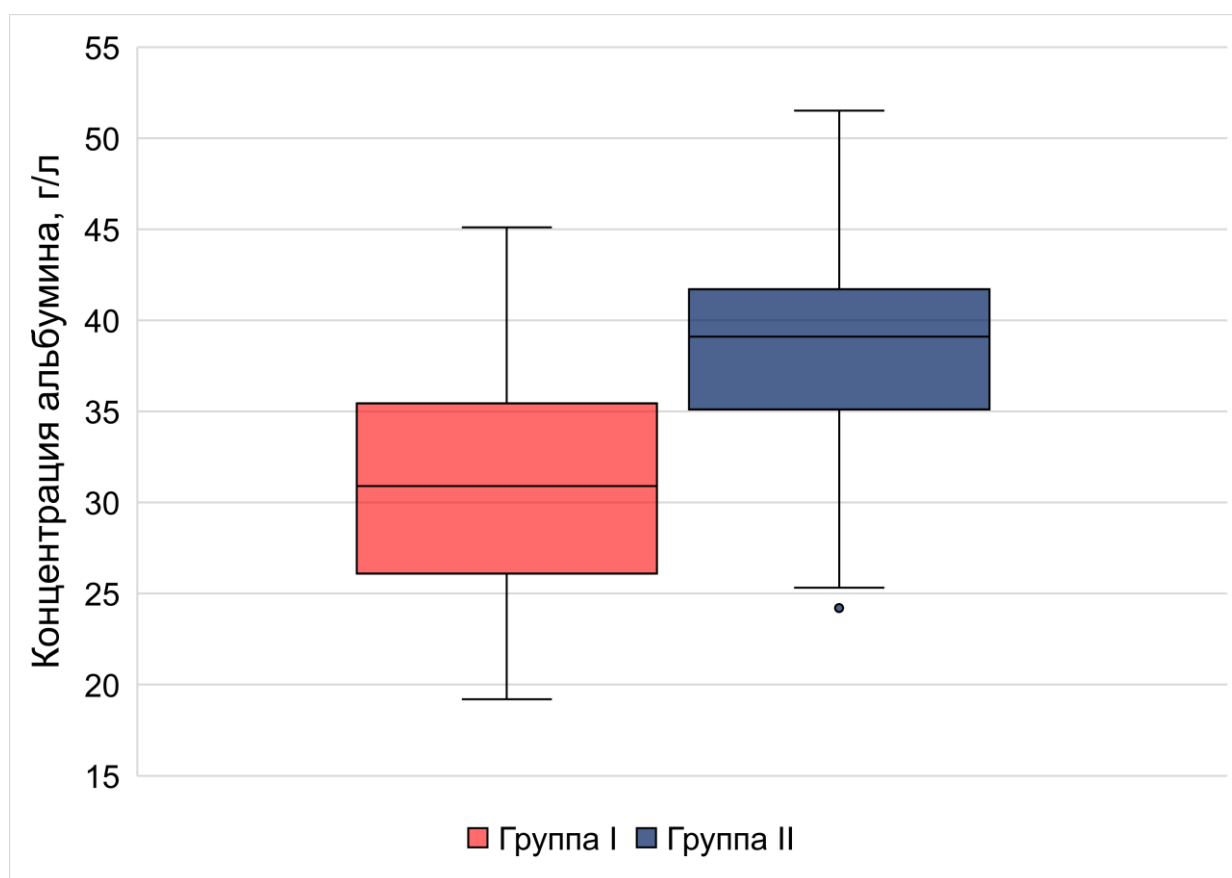


Рисунок 6 – Концентрация альбумина в плазме крови при поступлении у пациентов в исследуемых группах

В первые сутки пребывания в стационаре всем пациентам определялись плазменные концентрации маркеров воспаления: С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фибриногена (таблица 4).

Таблица 4 - Плазменные концентрации маркеров воспаления в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	p-value
С-реактивный белок, мг/л	129 [60,1; 211]	41,0 [12,2; 97,6]	< 0,001
Ферритин, мкг/л	363 [207; 516]	314 [186; 516]	0,481
ИЛ-6, пг/мл	176 [52,9; 471]	39,4 [11,0; 107]	< 0,001
Фибриноген, г/л	6,95 [4,98; 9,13]	5,70 [4,98; 9,13]	0,003

У пациентов с ТЭО наблюдались статистически значимое повышение уровня С-реактивного белка и ИЛ-6, чем у больных в группе сравнения.

Одним из наиболее значимых лабораторных маркеров в диагностике ТЭО является уровень Д-димера в плазме крови. У пациентов I группы плазменные концентрации Д-димера были достоверно выше, чем у больных II группы и составили 3,28 [1,85; 5,72] и 0,823 [0,4; 1,87] ( $p < 0,001$ ) соответственно (рисунок 7).

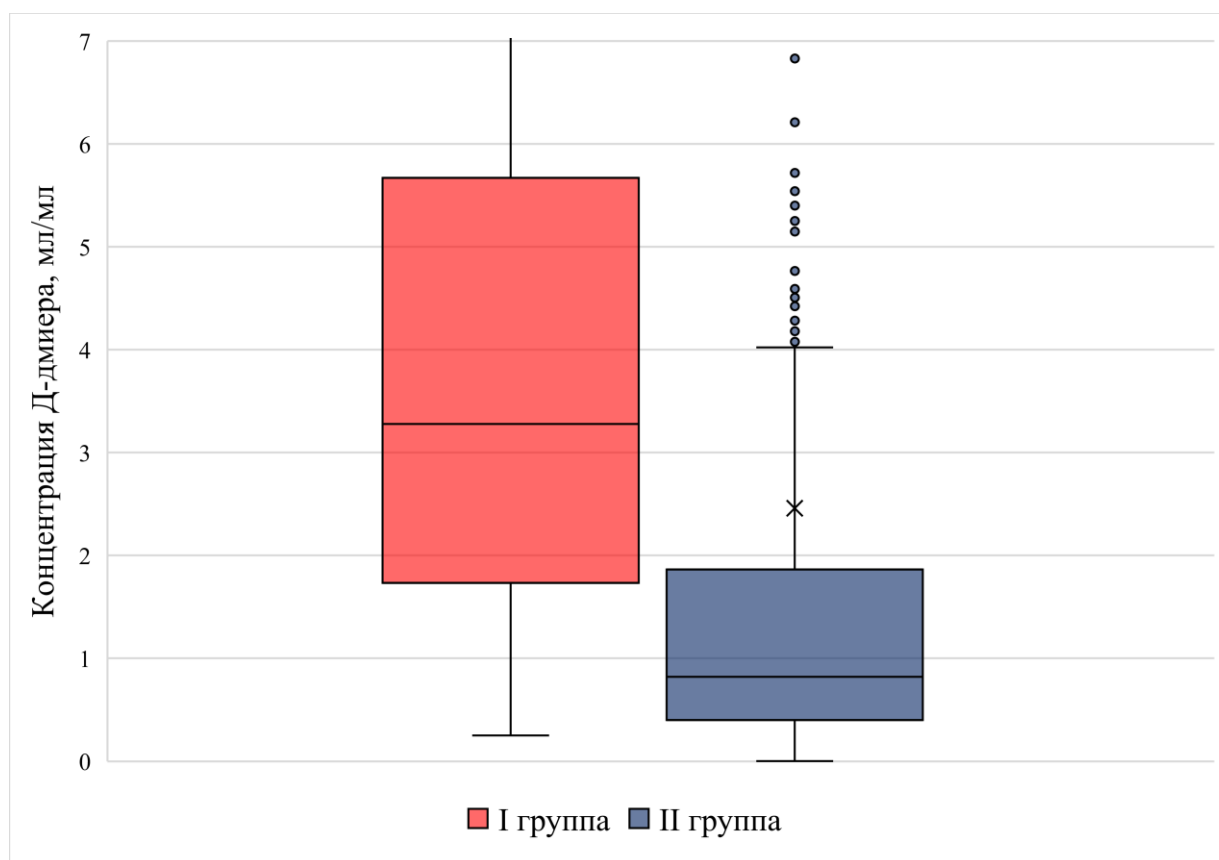


Рисунок 6 - Средние значения концентрации Д-димера в исследуемых группах

При проведении корреляционного анализа были установлены взаимосвязи между уровнем альбумина, маркерами воспаления и Д-димером (рисунок 7). Выявлены статистически значимые

корреляционные взаимосвязи между концентрациями Д-димера и С-реактивного белка ( $r = 0,2$ ,  $p < 0,01$ ), и между концентрациями Д-димера и альбумина ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,01$ ).

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения провоспалительных маркеров, увеличение которых достоверно повышало риск развития ТЭО. Пороговое значение для С-реактивного белка составило 75,2 мг/мл (чувствительность - 71,4%, специфичность - 68,5%, Area under curve (AUC) = 0,753,  $p < 0,001$ ); для ИЛ-6 - 223 пг/мл (чувствительность - 44,8%, специфичность - 76,7%, AUC = 0,569,  $p = 0,03$ ). С помощью однофакторного регрессионного анализа было установлено, что увеличение уровня С-реактивного белка более 75,2 мг/л повышает шансы развития ТЭО в 5,6 раз (ОШ: 5,59, 95% ДИ: 3,71 - 8,42,  $p < 0,001$ ), а возрастание ИЛ-6 более 223 пг/мл - в 4,5 раза (ОШ: 4,5, 95% ДИ: 2,08 - 9,74,  $p < 0,001$ ).

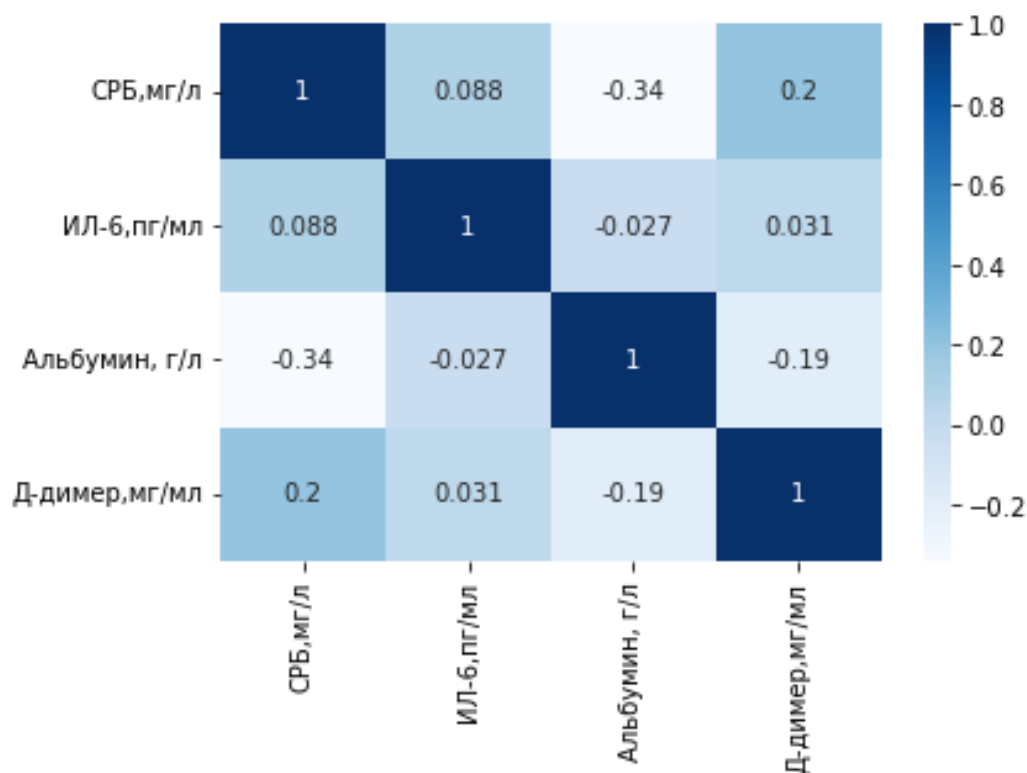


Рисунок 7 - Корреляционная матрица взаимосвязей между плазменными концентрациями альбумина, маркерами воспаления и Д-димером

В нашем исследовании было установлено, что низкий уровень альбумина плазмы крови ассоциирован с высоким риском развития ТЭО у пациентов с COVID-19. При проведении ROC-анализа было определено пороговое значение концентрации альбумина - 37,3 г/л (чувствительность - 63,6%, специфичность - 80,2%, AUC = 0,749,  $p < 0,001$ ). уменьшение которого повышало шансы развития ТЭО в 9 раз (ОШ: 0,11, 95% ДИ: 0,05 - 0,229,  $p < 0,001$ ). Лабораторные предикторы развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 представлены в таблице 5.

При проведении ROC-анализа были определены пороговые значения провоспалительных маркеров, выше которых прогнозировался повышенный риск развития ТЭО. Так, пороговое значение для С-реактивного белка составило 75,2 мг/мл (чувствительность - 71,4%, специфичность – 68,5%, AUC = 0,753,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение для ИЛ-6 составило 223 пг/мл (чувствительность - 44,8%, специфичность – 76,7%, AUC = 0,569,  $p = 0,03$ ). Также было определено пороговое значение концентрации альбумина, ниже которого прогнозировался повышенный риск развития ТЭО, составившее 37,3 г/л (Чувствительность – 63,6%, специфичность – 80,2%, AUC = 0,749,  $p < 0,001$ ). С помощью однофакторного регрессионного анализа было установлено, что увеличение концентрации С-реактивного белка  $> 75,2$  мг/л повышают шансы развития ТЭО в 5,6 раз (ОШ: 5,59, 95% ДИ: 3,71 – 8,42,  $p < 0,001$ ), увеличение концентрации ИЛ-6  $> 223$  пг/мл – в 4,5 раза (ОШ: 4,5, 95% ДИ: 2,08 – 9,74,  $p < 0,001$ ), в то время как снижение альбумина плазмы крови  $< 37,3$  г/л повышало шансы развития ТЭО в 9 раз (ОШ: 0,11, 95% ДИ: 0,05 – 0,229,  $p < 0,001$ ) (таблица 5).

Таблица 5 - Лабораторные предикторы ТЭО у пациентов с COVID-19

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
С-реактивный белок $> 75,2$ мг/мл	5,59	3,71 – 8,42	$< 0,001$
ИЛ-6 $> 223$ пг/мл	4,5	2,08 – 9,74	$< 0,001$
Альбумин $< 37,3$ г/л	0,11	0,05 - 0,229	$< 0,001$

При анализе лабораторных данных было установлено, что низкий уровень альбумина менее 37,3 г/л, высокие значения С-реактивного белка более 75,2 мг/мл и ИЛ-6 более 223 пг/мл являются независимыми предикторами развития ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

#### **Значение эхокардиографии в оценке риска ТЭЛА у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2**

В первые сутки госпитализации пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография. У пациентов I группы наблюдались статистически значимо более высокие значения передне-заднего размера левого предсердия - 68,0 [58,8; 78,0] мм, чем у больных II группы - 62,0 [58,0; 71,0] мм ( $p = 0,003$ ) и КСО ЛЖ - 48,0 [42,0; 67,0] и 42,0 [41,0; 49,0] мл ( $p < 0,001$ ). Значение ФВ ЛЖ у пациентов с ТЭО было достоверно ниже, чем в группе сравнения - 53 [42,0; 59,0] и 61,0 [53,3; 62,0] % соответственно ( $p < 0,001$ ).

К наиболее значимым показателям в оценке риска ТЭЛА относят СДЛА, которое может быть оценено при проведении трансторакальной эхокардиографии. У пациентов I группы СДЛА в первые сутки госпитализации до развития клинической картины ТЭО, составило 34,0 [26,0;



46,5] мм.рт.ст. и было достоверно больше, чем у пациентов II группы - 26,0 [22,0; 32,0] мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ )

Таблица 6 - Результаты трансторакальной эхокардиографии в исследуемых группах

Показатель ЭхоКГ	I группа	II группа	p-value
Передне-задний размер левого предсердия, мм, Ме [Q1; Q3]	68,0 [58,8; 78,0]	62,0 [58,0; 71,0]	0,003
КСР, мм, Ме [Q1; Q3]	33,0 [32,0; 37,0]	32,0 [32,0; 37,0]	0,003
КДР, мм, Ме [Q1; Q3]	44,0 [41,8; 50,3]	44,0 [41,0; 50,0]	0,871
КСО, мл, Ме [Q1; Q3]	48,0 [42,0; 67,0]	42,0 [41,0; 49,0]	<0,001
КДО, мл, Ме [Q1; Q3]	103 [101; 119]	109 [101; 113]	0,804
УО, мл, Ме [Q1; Q3]	67 [62,0; 78,0]	71,0 [62,0; 78,0]	0,257
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q1; Q3]	53 [42,0; 59,0]	61,0 [53,3; 62,0]	< 0,001
ТМЖП, мм, Ме [Q1; Q3]	11,0 [10,0; 12,0]	10,0 [10,0; 12,0]	0,042
ЗСЛЖ, мм, Ме [Q1; Q3]	10,0 [10,0; 11,0]	10,0 [10,0; 11,0]	0,087
Масса миокарда, г, Ме [Q1; Q3]	205 [157; 235]	185 [155; 235]	0,249
СДЛА, мм.рт.ст., Ме [Q1; Q3]	34,0 [26,0; 46,5]	26,0 [22,0; 32,0]	<0,001

В нашем исследовании была оценена прогностическая значимость определения СДЛА в оценке риска ТЭЛА у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. При проведении ROC-анализа было показано, что увеличение СДЛА более 32 мм.рт.ст. является независимым предиктором развития ТЭЛА при COVID-19 (чувствительность - 75,16%, специфичность - 56,57%, AUC - 0,688). С помощью однофакторного регрессионного анализа было установлено, что повышение СДЛА более 32 мм.рт.ст. повышало шансы диагностики ТЭЛА у пациентов с COVID-19 почти в 4 раза (ОШ: 3,941, 95% ДИ: 2,454 - 6,328,  $p < 0,001$ ).

С помощью модели однофакторной логистической регрессии было установлено, что с каждым последующим увеличением СДЛА на 1 мм. рт. ст. вероятность наличия у пациента ТЭЛА возрастала в 1,031 раза (ОШ: 1,031, 95% ДИ: 1,0135 - 1,048,  $p < 0,001$ ). Данная закономерность описывается следующим уравнением логистической регрессии:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-2,1438 + 0,0302 * X_{\text{СДЛА}}})} \times 100\%,$$

где  $p$  - вероятность наличия у пациента тромбоэмболических осложнений (%);

$X_{\text{СДЛА}}$  - значение СДЛА, оцененное при проведении трансторакальной эхокардиографии.

Для определения чувствительности и специфичности представленного уравнения в оценке ТЭЛА при COVID-19 был выполнен ROC-анализ построен график ROC-кривой (рисунок

8). Чувствительность метода составила 60,6%, специфичность – 68,7%. Диагностическая эффективность – 66,7%. AUC = 0,688.

**ROC кривая**

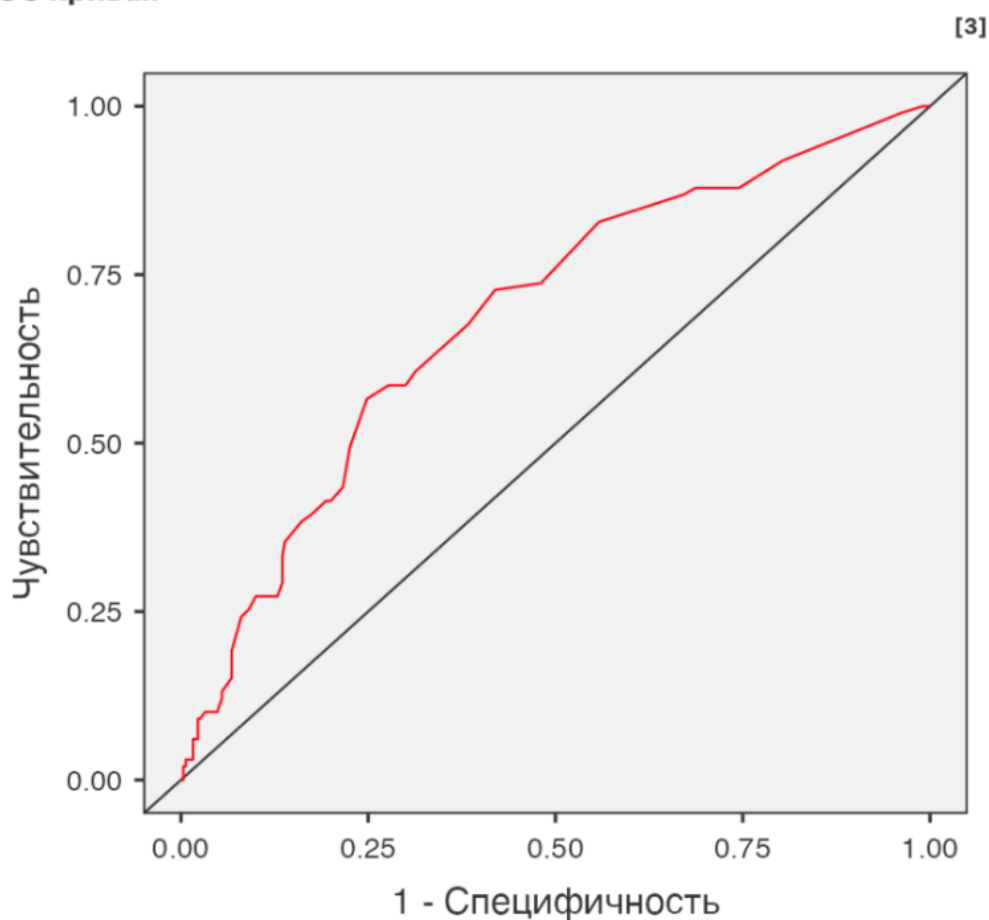


Рисунок 8 - ROC-кривая чувствительности и специфичности уравнения логистической регрессии СДЛА в оценке ТЭЛА у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

### **Построение прогностической модели вероятности развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2**

В заключающем этапе исследования была построена многофакторная модель логистической регрессии для определения вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19. В связи с тем, что исходная таблица содержала большое количество потенциальных предикторов, которые создают избыточность информации и снижают общую эффективность прогнозирования, в исследовании использовались корреляционный анализ, непараметрические методы сравнительного статистического анализа, а также алгоритмы машинного обучения для определения наиболее значимых предикторов.

Первым этапом разработки прогностической модели было разделение всех переменных, содержащихся в таблице в зависимости от их типа – на количественные и качественные. С количественными переменными был проведен корреляционный анализ с целью определения

мультиколлениарных переменных, которые могут исказить значения регрессионных коэффициентов. После проведения корреляционного анализа был проведен сравнительный статистический анализ, по результатам которого были отобраны только те переменные, которые показали значения уровня статистической значимости менее 0,05 (рисунок 9).

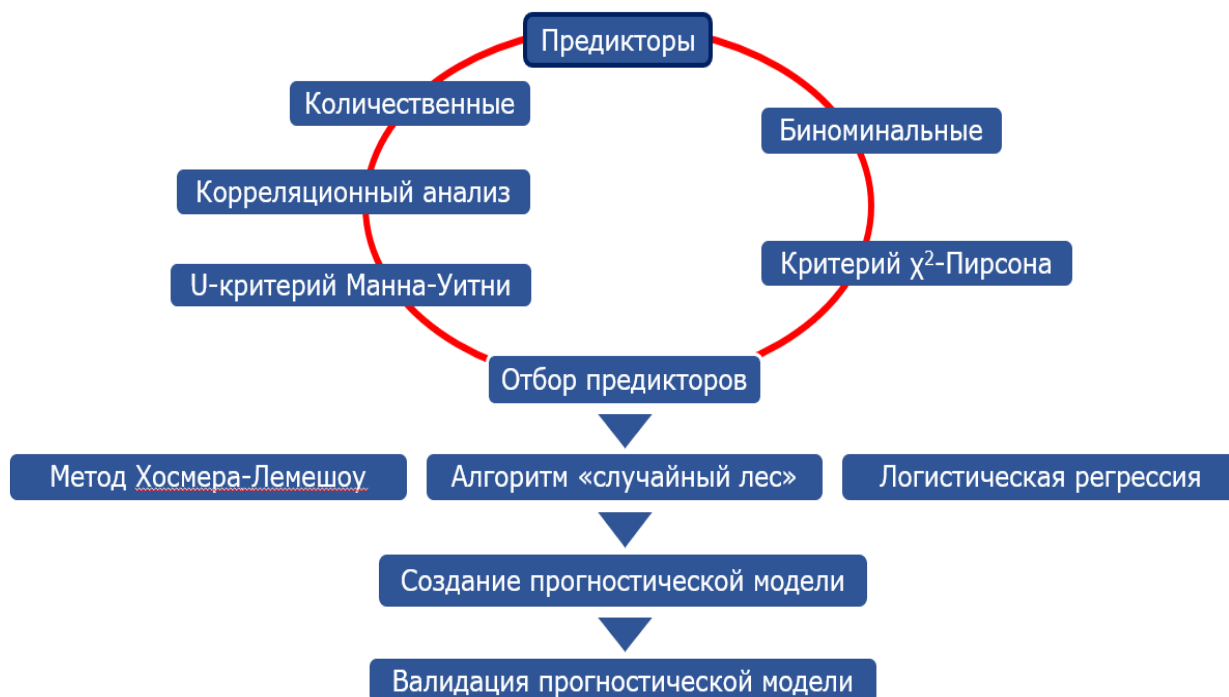


Рисунок 9 - Этапы разработки прогностической модели

Следующим этапом разработки прогностической модели было определение набора наиболее значимых предикторов развития ТЭО, которые, подставив в уравнение логистической регрессии, показали бы наилучшую диагностическую эффективность. С этой целью были применены такие подходы как эмпирический метод отбора предикторов по данным однофакторного регрессионного анализа – метод Хосмера-Лемешоу, а также алгоритмы машинного обучения «случайный лес» и «логистическая регрессия». Результаты отбора предикторов разными методами представлены на рисунке 10. С отобранными предикторами было разработано 3 модели биномиальной логистической регрессии, а также были получены их метрики. Выбор оптимальной модели с отобранными признаками основывался на определении показателя коэффициента Акаике (AIC).



Рисунок 10 - Сравнительная характеристика моделей с отобранными предикторами

Было выявлено, что наименьшее значение АИС наблюдалось у прогностической модели 2, предикторы которой были отобраны с помощью алгоритма «случайный лес».

**Прогностическая модель вероятности развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (алгоритм «случайный лес»)**

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-2,4096 + 3,2697 \times \text{ХИВЛ} + 1,5754 \times \text{ХОРИТ} + 2,5668 \times \text{ХИБС} - 0,0811 \times \text{Хальб}})} \times 100\%$$

где p - вероятность развития тромбоэмболических осложнений (%);

e – число Эйлера приблизительно равно 2,71828;

ХИВЛ: 0 – отсутствие потребности в ИВЛ, 1 – потребность в ИВЛ;

ХОРИТ: 0 – не было перевода в отделение ОРИТ, 1 – перевод в ОРИТ;

ХИБС: 0 – нет ИБС, 1 – диагностированная ИБС;

Хальб – уровень альбумина плазмы крови, (г/л);

**Определение порогового значения и валидация модели**

При проведении статистического анализа прогностической модели было определено пороговое значение логистической функции

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-2,4096 + 3,2697 \times \text{ХИВЛ} + 1,5754 \times \text{ХОРИТ} + 2,5668 \times \text{ХИБС} - 0,0811 \times \text{Хальб}})} \times 100\%$$

, которое составило 15,9%. При значении p = 15,9% и более пациенты с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 имели высокий риск развития ТЭО, значение p менее 15,9% свидетельствовало о низком риске ТЭО.

Валидация прогностической модели была выполнена методом десятикратной кросс-валидации. Для определения чувствительности и специфичности представленной логистической функции в оценке ТЭО при COVID-19 после валидации был выполнен ROC-анализ (рисунок 11).

После валидации значение AUC составило 0,940, чувствительность – 87,0%, специфичность – 87,1%.

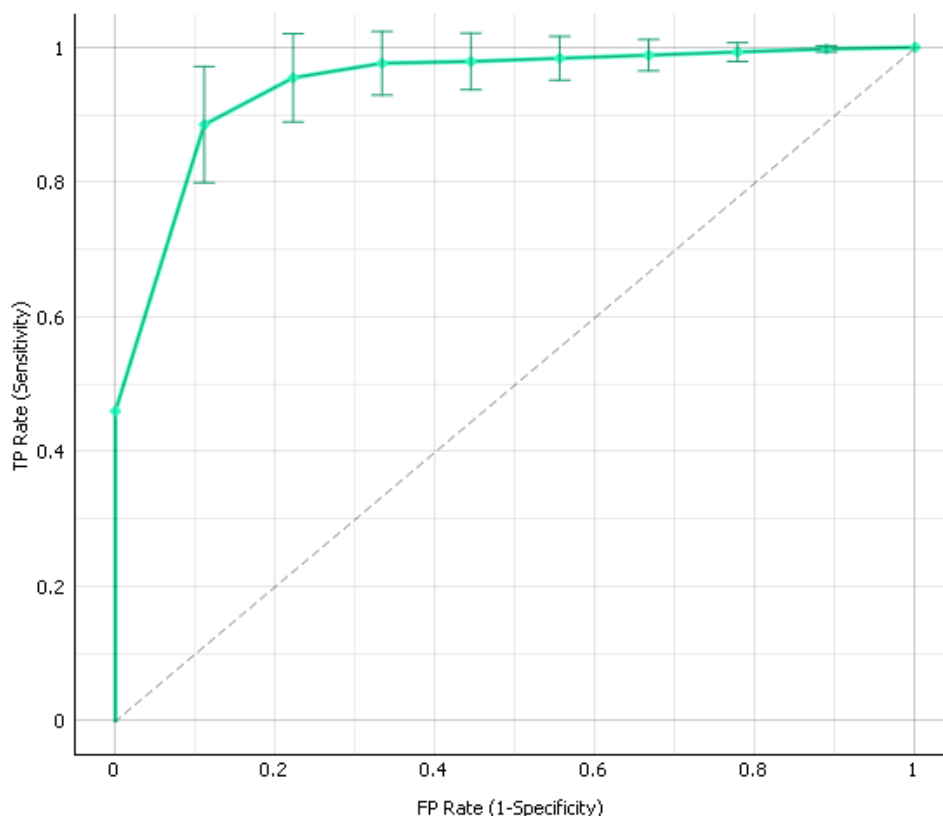


Рисунок 11 - Диагностическая эффективность прогностической модели в оценке риска ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 после валидации

Таким образом, прогностическая модель, представленная логистической функцией  $p = \frac{1}{(1+e^{-2,4096 + 3,2697 \times \text{ХИВЛ} + 1,5754 \times \text{ХОРИТ} + 2,5668 \times \text{ХИБС} - 0,0811 \times \text{Хальб}})} \times 100\%$  является наиболее точной для оценки вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19 и может быть рекомендована к применению в клинической практике.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность коморбидной патологии у больных I группы была достоверно выше, чем во II группе. Наиболее значимыми предикторами развития ТЭО у пациентов с COVID-19 были: ИБС (ОШ: 24,8825, 95% ДИ: 12,27616-46,6355,  $p < 0,001$ ), артериальная гипертензия (ОШ: 5,4966, 95% ДИ: 3,1244 – 9,6699,  $p < 0,001$ ) и сахарный диабет 2-го типа (ОШ: 4,0265, 95% ДИ: 2,7535 – 5,881,  $p < 0,001$ ).
2. У пациентов с ТЭО наблюдалось статистически значимое повышение маркеров воспаления, чем у больных группы сравнения. Увеличение концентрации С-реактивного белка (ОШ: 1,0009, 95% ДИ,  $p < 0,001$ ) и ИЛ-6 (ОШ: 1,002, 95% ДИ: 1,001 – 1,003,  $p = 0,00375$ ) у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 ассоциировано с повышением риска развития ТЭО.

3. У больных с ТЭО было обнаружено более тяжелое поражение легких - 55% [37,5%; 67,5%], чем у пациентов группы сравнения - 37,5% [25,0%; 47,5%] ( $p < 0,001$ ). Уменьшение сатурации кислорода на воздухе ( $SpO_2$ ) менее 93% увеличивало шансы развития ТЭО при COVID-19 в 4,5 раза (ОШ: 4,5403, 95% ДИ: 3,1088 – 6,6310,  $p < 0,001$ ).

4. Повышение СДЛА более 32 мм.рт.ст. в первые сутки госпитализации увеличивало шансы возникновения ТЭЛА у пациентов с COVID-19 в 3,941 раза (ОШ: 3,941, 95% ДИ: 2,454 – 6,328,  $p < 0,001$ ), каждое последующее повышение СДЛА на 1 мм. рт. ст. увеличивало вероятность наличия у пациента ТЭО в 1,031 раза (ОШ: 1,031, 95% ДИ: 1,0135 – 1,048,  $p < 0,001$ ).

5. При проведении многофакторного анализа была получена математическая модель прогнозирования риска развития ТЭО у пациентов с COVID-19

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-2,4096 + 3,2697 \times \text{ХИВЛ} + 1,5754 \times \text{ХОРИТ} + 2,5668 \times \text{ХИБС} - 0,0811 \times \text{Хальб}})} \times 100\% \quad \text{Значение } p \geq 15,9\%$$

свидетельствует о высоком риске ТЭО (AUC = 0,940, чувствительность – 87%, специфичность – 87%).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития ТЭО при COVID-19 следует проводить комплексное обследование пациентов, включающее определение концентрации С-реактивного белка, ИЛ-6,  $SpO_2$  и измерение СДЛА с помощью трансторакальной эхокардиографии.

2. Разработанная математическая модель  $p = \frac{1}{(1 + e^{-2,4096 + 3,2697 \times \text{ХИВЛ} + 1,5754 \times \text{ХОРИТ} + 2,5668 \times \text{ХИБС} - 0,0811 \times \text{Хальб}})} \times 100\%$  может применяться для стратификации риска развития ТЭО у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петриков С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз / Петриков С.С., **Иванников А.А.**, Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021. Т. 10. № 1. С. 14-26. [Scopus]

2. Иванников А.А. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром / **Иванников А.А.**, Эсауленко А.Н., Васильченко М.К., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021. Т. 10. № 2. С. 248-258. [Scopus]

3. Васильченко М.К. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть III. Подходы к лечению COVID-19: обзор современной доказательной базы / Васильченко М.К., **Иванников А.А.**,

Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. // **Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского.** 2021. Т. 10. № 3. С. 438-451. [Scopus]

4. Подзолков В.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза / Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Шведов И.И., Быкова Е.Е., **Иванников А.А.**, Васильева Л.В. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** 2021. Т. 17. № 6. С. 825-830. [Scopus]

5. Подзолков В.И. Артериальная гипертензия как один из важных предикторов тромботических осложнений у больных с COVID-19 / Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., **Иванников А.А.**, Шведов И.И., Быкова Е.Е., Васильева Л.В. // XVIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2022: диагностика и лечение в пандемию: COVID-19» (сборник тезисов) – С. 10-11. 16-17 марта (онлайн 2022г.)

6. Шведов И.И. Ожирение и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования / Шведов И. И., Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Васильева Л. В., Быкова Е. Е., **Иванников А. А.** // X Евразийский конгресс кардиологов (сборник тезисов) – С. 24. 16-17 мая (онлайн 2022г.)

7. Подзолков В.И. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) / Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Покровская А. Е., Быкова Е. Е., **Иванников А. А.**, Шведов И. И., Ванина Д. Д. // **Российский кардиологический журнал.** 2022. Т. 27. № 7. С. 142-146. [Scopus]

8. Петриков С.С. Предикторы тромботических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Петриков С. С., **Иванников А. А.**, Тарзиманова А. И., Буланов А. Ю., Михайлов И. П., Данданян Л. А., Алиджанова Х. Г. // **Медицинский алфавит.** 2022; №17, С. 7–14. [Scopus]

9. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., **Иванников А. А.**, Шведов И. И., Быкова Е. Е. Значение альбумина в формировании тромботических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет» (сборник тезисов) – С. 370. 29 сентября – 1 октября (Казань, Россия, 2022г.)

10. Шведов И.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е., **Иванников А.А.**, Подзолков В.И. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности — открытость, единство, суверенитет» (сборник тезисов) – С. 93. 29 сентября – 1 октября (Казань, Россия, 2022г.)

11. Подзолков В.И. Предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / 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. // Терапевтический архив. 2023. Т. 95. №11. С. 907-912 : **[Scopus]**

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AIC -коэффициент Акаике

AUC – area under curve

АГ – артериальная гипертензия

ИЛ - интерлейкин

КТ – компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ОЯ – ожидаемые явления

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ХБП – хроническая болезнь почек