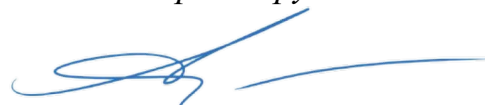


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Иванников Александр Александрович

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Тарзиманова Аида Ильгизовна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Распространенность тромбоземболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	10
1.2. Механизмы развития тромбоземболических осложнений у пациентов с COVID-19	14
1.2.1. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2	14
1.2.2. Вирусопосредованная дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	15
1.2.3. Вклад гипоксии в развитие тромбоземболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	17
1.2.4. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии тромбоземболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	21
1.2.5. Иммунный механизм тромбообразования у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	25
1.3. Факторы риска развития тромбоземболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	35
2.1. Клиническая характеристика пациентов	35
2.2. Дизайн исследования	42
2.3. Методы обследования пациентов	42
2.3.1. Диагностика инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции	42
2.3.2. Диагностика специфических воспалительных маркёров	43
2.3.3. Трансторакальная эхокардиография	43
2.3.4. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей	43
2.3.5. Компьютерная томография органов грудной клетки	44
2.4. Статистическая обработка результатов	44

2.5. Разработка прогностической модели.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	49
3.1. Значение возраста и коморбидной патологии в развитии тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	49
3.2. Поражение легких у пациентов в исследуемых группах.....	55
3.3. Изменение лабораторных показателей в исследуемых группах.....	59
3.4. Значение эхокардиографии в оценке риска тромбоэмболии легочных артерий у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	65
3.5. Построение прогностической модели вероятности развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.....	68
3.5.1. Анализ количественных переменных.....	68
3.5.2. Сравнительный анализ биномиальных переменных	68
3.5.3. Построение прогностической модели 1 с помощью метода Хосмера- Лемешоу	69
3.5.4. Построение прогностической модели 2 с помощью алгоритма «случайный лес»	71
3.5.5. Построение прогностической модели 3 с помощью алгоритма логистической регрессии	74
3.5.6. Сравнение диагностической точности полученных прогностических моделей в оценке риска тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2	76
3.5.7. Определение порогового значения и валидация модели.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	80
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тромбоэмболические события являются одними из самых распространенных осложнений коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Частота тромбоэмболических осложнений (ТЭО) составляет от 7 до 28% у пациентов с острым течением COVID-19 и взаимосвязана с тяжестью заболевания. Особый интерес представляет изучение распространенности и механизмов развития ТЭО после перенесенной коронавирусной инфекции.

Возникновение ТЭО значительно ухудшает прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией и повышает смертность. К тромботическим осложнениям при COVID-19 относят: тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы глубоких вен нижних конечностей, ишемический инсульт, острый коронарный синдромом. Современные клинические исследования доказывают, что ТЭЛА и тромбоз глубоких вен являются наиболее частыми тромботическими осложнениями при COVID-19. Риск венозной тромбоэмболии остается высоким у госпитализированных пациентов, несмотря на антикоагулянтную профилактику.

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. 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.

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 тромбоэмболических 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 реестре АКТИВ (2022) было показано значение коморбидной патологии в возникновении ТЭО у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции. 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 тромбоемболических осложнений при COVID-19, что может быть основой для разработки персонализированных схем лечения больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Методология и методы исследования

В исследовании использованы анамнестические, общеклинические инструментальные и лабораторные методы исследования. Для анализа полученной информации и разработки прогностических моделей использованы методы описательной и сравнительной статистики, а также алгоритмы машинного обучения.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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.

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).

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.

Структура и объем 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 литературы содержит 133 источника, из которых 36 отечественных и 97 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 31 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность тромбозных осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

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 тромбозы [1, 2]. Тромбозные осложнения (ТЭО) при COVID-19 диагностируют как в бассейнах венозного, так и артериального русел, однако тромбозобразование в бассейнах венозного русла встречается намного чаще.

За прошедшие 3 года пандемии коронавирусной инфекции наблюдается отчетливая положительная динамика не только уменьшения общего числа заболевших пациентов, но и значительное уменьшение летальных исходов, а также распространенности тромботических осложнений. В настоящее время частота венозных ТЭО, к которым относят ТЭЛА и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, составляет 7% среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 и достигает 25-30% у больных с искусственной вентиляцией легких [3]. Артериальные тромботические осложнения: острое нарушение мозгового кровообращения и острый коронарный синдром регистрируются у 5% и 20% госпитализированных пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [4, 5].

Механизм развития тромбозных осложнений многокомпонентен, при этом звенья патогенеза формируются параллельно, оказывая взаимоусиливающее воздействие друг на друга [6, 7]. В настоящее время к наиболее значимым факторам развития ТЭО относят: эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня

провоспалительных цитокинов с развитием «цитокинового шторма», дисрегуляцию в системе ренин-ангиотензин-альдостерон [8-11].

Согласно данным отечественной и мировой литературы, распространенность ТЭО у пациентов с COVID-19 взаимосвязана с тяжестью течения инфекции. У пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), распространенность ТЭО в первые 6 месяцев 2020 года в ряде стран достигала 50%. Так, в одноцентровом когортном исследовании Alonso-Fernández A. и соавт. (2020 г) в Италии ТЭЛА была диагностирована у 50% больных с COVID-19, находящихся в отделении реанимации. При проведении КТ органов грудной клетки с контрастированием было установлено, что эмболы располагались преимущественно в сегментарных артериях и билатерально — в 86% и 60% случаев. Авторы отметили, что пациенты с ТЭЛА были значительно старше, чем больные группы сравнения - медиана возраста составила 67,0 и 57,0 лет соответственно ($p = 0,048$) [12].

Среди пациентов, которые не нуждались в лечении в условиях ОРИТ, распространенность тромбоэмболических событий была ниже. В мультицентровом проспективном исследовании Pieralli F. и соавт. (2021), включавшим 227 больных с COVID-19, ТЭО были выявлены у 13,7% пациентов, находящихся в терапевтических отделениях [13].

В одноцентровом когортном исследовании Middeldorp Saskia и соавт. (2020) было показано, что в течение 7 дней у 20% пациентов была диагностирована венозные ТЭО, из которых у 13% больных они возникли несмотря на применение низкомолекулярного гепарина в качестве рутинной тромбопрофилактики. Совокупная частота венозных ТЭО на 7, 14 и 21 сутки наблюдения составила 16% (95% ДИ: 10-22), 33% (95% ДИ: 23-43) и 42% (95% ДИ: 30-54) на долю симптоматических венозных ТЭО приходилось 10% (95% ДИ: 5,8; 16), 21% (95% ДИ: 14; 30) и 25% (95% ДИ: 16; 36) соответственно. Кумулятивная частота венозных ТЭО у пациентов в ОРИТ была выше, увеличивалась в зависимости от продолжительности наблюдения и составляла 26% (95% ДИ, 17-37), 47% (95% ДИ, 34-58) и 59% (95% ДИ, 42-72) соответственно [14].

По данным мета-анализа Roncon L. и соавт. (2020), в котором были проанализированы данные 7178 пациентов с COVID-19 (средний возраст 60,4 года), было показано, что суммарная частота внутрибольничной ТЭЛА среди пациентов, госпитализированных в общие палаты, составила 14,7%, а у больных, находившихся в ОРИТ достигала 23,4% ($p < 0,0001$) [15].

В настоящее время имеются множество описаний ТЭО в абдоминальных венах при тяжелом течении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В работе Buso G. и соавт. (2021) представлены несколько клинических примеров пациентов с COVID-19 и редкими локализациями венозных ТЭО: у 15 пациентов был диагностирован тромбоз воротной вены, у 11 больных - тромбоз брыжеечной вены, у 4 пациентов - тромбоз селезеночной вены и у 2 - синдром Бадда-Киари. При проведении анализа клинических данных было выявлено, что средний возраст пациентов с абдоминальными ТЭО составил 43 года, большинство больных были мужчинами, у 3 (14%) пациентов в анамнезе были заболевания печени. Всем больным диагноз абдоминальной ТЭО был выставлен в первые несколько суток от момента госпитализации. Антикоагулянтная терапия проводилась 16 (76%) больным, 3 (14%) больным выполнена резекция желудка, 7 (33%) пациентам - резекции кишечника, 4 (19%) больных умерли [16].

Несмотря на то, что COVID-19 провоцирует развитие тромбов в артериальной системе, распространенность таких осложнений меньше, чем венозных ТЭО. В мультицентровом ретроспективном наблюдательном исследовании Shah A. Et al. (2020), включавшем в себя 187 пациентов, артериальные ТЭО были диагностированы у 25 (13,3%) пациентов [17].

В крупном исследовании Bilaloglu S. et al. (2020), включавшем 3334 пациента, артериальные ТЭО встречались у 365 (11,1%) пациентов, из них у 1,6% было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения эмболического генеза, у 8,9% - инфаркт миокарда и у 1,0% наблюдалась системная тромбоэмболия артериального русла [18].

В исследовании Cantador E. et al. (2020), включавшем 1419 пациентов, было показано, что частота встречаемости артериальных ТЭО составила 1% от общего числа госпитализированных пациентов [19].

В исследовании Камолова Р. С. и соавт. (2022) было включено 52 пациента с COVID-19, осложнившимся острым артериальным тромбозом конечностей, которые были госпитализированы с апреля 2020 по ноябрь 2021 гг. Возраст больных составил от 22 до 85 лет. Поражение аорто-подвздошного сегмента были выявлены у 9,6% пациентов, поражение бедренной артерии диагностировано в 51,9% случаев, тромбоз подколенно-берцового сегмента встречалось у 23,1% больных. На долю поражения плечевой артерии приходилось 8,1% случаев [20].

Помимо периферических артерий конечности, в литературе описываются случаи артериального тромбоза других локализаций. Mavraganis G. и соавт. (2022) описывают клинический случай пациента со спонтанным тромбозом почечной и селезеночной артерии с развитием инфарктов соответствующих органов, а также тромбозом аорты, диагностированных с помощью КТ-ангиографии органов брюшной полости. Необходимо отметить, что описанные ТЭО развились несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию [21].

El Shamy O. и соавт. (2021) сообщили о пациентке 60 лет с пароксизмальной формой ФП, по поводу которой она принимала антикоагулянтную терапию. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 у больной возникло снижение концентрации креатинина плазмы крови до 6,04 мг/дл, в связи с чем пациентке была выполнена КТ-ангиография органов брюшной полости и малого таза. У больной был обнаружен двусторонний тромбоз почечной артерии и тромбоз проксимального отдела чревной артерии [22].

ТЭО не только осложняет течение основного заболевания, но в большинстве случаев может быть причиной смерти пациентов. Изучение 2000 случаев летального исхода от COVID-19 в Москве за период с 20 марта по 22 мая 2020 года выявило, что доля ТЭЛА составляла 6%, острого инфаркта миокарда - 1,1%, ишемического инсульта - 0,3% и гангрены кишечника - 0,1% случаев соответственно. Частота тромботических и тромбоэмболических осложнений

составляла для ДВС – 34,7%, ТЭЛА и тромбоза легочных артерий – 11,9%, тромбоза артерий головного мозга – 0,6%, тромбоза коронарных артерий – 1,8%, тромбоза артерий кишки – 0,3%, прочие тромбозы артерий – 1,3% [23].

Таким образом, распространенность ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 до настоящего времени остается высокой. Венозные ТЭО, к которым относят ТЭЛА и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, диагностируют достоверно чаще, чем артериальные тромбозы при COVID-19. Наиболее высокий показатель в структуре летальности пациентов с COVID-19 занимает ТЭЛА.

1.2. Механизмы развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19

1.2.1. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку организма-хозяина опосредуется связыванием S-белка вируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) [24]. АПФ2, впервые открытый в 2000 году двумя независимыми исследовательскими группами, представляет собой гомолог АПФ, способствующий удалению карбокси-терминального фенилаланина в молекуле ангиотензина II. Результатом описанной выше биохимической реакции является превращение ангиотензина II в ангиотензин - (1-7) [25].

Ген АПФ2 человека расположен на хромосоме Xp22 и включает 18 экзонов. Белок АПФ2, функционирующий как типичная цинковая металлопептидаза, содержит 805 аминокислот и представляет собой интегральный мембранный гликопротеин I типа, содержащий один каталитический домен [26]. Основной функцией АПФ2 является превращение ангиотензина II, обладающего вазоконстрикторным, провоспалительным и профибротическим действием в ангиотензин - (1-7), который, в свою очередь, обладает вазодилаторным, противовоспалительным и противофибротическим свойствами [27]. АПФ2 широко

распространен в тканях легких, сердца, почках, головном мозге, обуславливая высокую вариативность симптомов и клинического течения COVID-19 [28].

«Для успешного связывания S-белка вируса SARS-CoV-2 помимо АПФ2 необходимо присутствие трансмембранной сериновой протеазы TMPRSS2, которая способствует слиянию вирусной мембраны с клеткой-хозяином и прямому проникновению вируса в цитоплазму путем эндоцитоза. АПФ2 локализуется в эпителии артерий и вен, клетках эпителия респираторного тракта, иммунной системы, в эпителии тонкой кишки, однако высоко экспрессирована сериновая протеаза TMPRSS2 именно в клетках респираторного тракта. Можно предположить, что, так как основными клиническими проявлениями инфекции являются респираторные симптомы, тропность SARS-CoV-2 к различным тканям и обширность их поражения обусловлены не только уровнем экспрессии АПФ2, но и экспрессией TMPRSS2, с помощью которой происходит расщепление S белка» [29-31].

1.2.2. Вирусопосредованная дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), функциональный рецептор SARS-CoV-2, играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 [24, 32]. АПФ2 является гомологом ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), играющего ведущую роль в регуляции артериального давления и электролитного гомеостаза.

В норме ангиотензиноген, продуцируемый печенью, расщепляется ренином, в результате чего образуется ангиотензин I. Впоследствии АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II [33]. Ангиотензин II, основной активный компонент РААС, оказывает свое действие главным образом через рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT1R) [34].

АПФ2 расщепляет ангиотензин II до ангиотензина (1–7), который оказывает сосудорасширяющее, противовоспалительное и антифибротическое действие посредством связывания с Mas-рецептором [35]. АПФ2 превращает ангиотензин I

на ангиотензин (1–9), который, в свою очередь, под действием АПФ превращается в ангиотензин (1–7), хотя этот механизм имеет менее значимое физиологическое значение. Таким образом, АПФ2 функционально противодействует физиологической роли АПФ, а возможные эффекты активации РААС зависят от тканевого баланса АПФ/АПФ2, который определяет провоспалительные и профибротические свойства пептидов [26].

АПФ2 высоко экспрессирован на альвеолярных эпителиальных клетках легких и эпителиальных клетках тонкого кишечника, что согласуется с потенциальными путями вирусной передачи SARS-CoV-2, поскольку как дыхательная, так и желудочно-кишечная системы находятся в постоянном взаимодействии с внешней средой. Кроме того, АПФ2 присутствует на эндотелиальных клетках сосудов и клетках гладкой мускулатуры. В почках АПФ2 широко экспрессирован в щеточной кайме проксимальных канальцев и умеренно или слабо в париетальных эпителиальных клетках и подоцитах [32].

В настоящее время в мировой литературе имеются доказательства, что вследствие инфицирования вирусом SARS-CoV-2 снижается концентрация рецепторов АПФ2 под влиянием усиления синтеза ФНО-α и металлопротеиназы 17 (ADAM-17). Снижение количества АПФ2 приводит к нарушению превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7, вследствие чего происходит увеличение концентрации ангиотензина II. Повышенные концентрации ангиотензина II активируют сигнальный путь PI3K-Akt рецептора AT1R, который регулирует активацию эндотелиальных клеток, а также синтез ИЛ-6 и активных форм кислорода. Высокие концентрации ангиотензина II вызывают гибель клеток эндотелия, приводя к сосудистой дегенерации и разрушению контактов между эндотелиоцитами и перицитами [36].

Основные эффекты ангиотензина II - вазоконстрикция, реабсорбция натрия и экскреция калия в почках, синтез альдостерона, повышение артериального давления и индукция воспалительных и профибротических сигнальных путей значительно активируются при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [37, 38].

В исследовании Wang К. и соавт. (2022) был выявлен дисбаланс РААС у пациентов с COVID-19, характеризовавшийся повышенными уровнями ангиотензин I, ангиотензин (1-7), а также увеличенным соотношением ангиотензин 1-7/ангиотензин II. Авторы также отмечают, что выжившие пациенты, у которых не наблюдалось потребности в искусственной вентиляции легких, характеризовались более низкими значениями концентрации ангиотензина II [39].

Liu Y. и соавт (2020) установили, что концентрация ангиотензина II в плазме крови пациентов с COVID-19 была повышена и линейно ассоциировалась с вирусной нагрузкой и степенью поражения легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки [40].

Ангиотензин II реализует свои протромботические свойства у пациентов с COVID-19 за счет нескольких механизмов. В первую очередь, ангиотензин II способствует развитию эндотелиальной дисфункции и тромбозу микрососудов посредством стимуляции экспрессии тканевого фактора (ТФ), что было продемонстрировано в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [41]. Во-вторых, ангиотензин II способен оказывать влияние на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза. Так, ангиотензин II стимулирует выработку тромбоцитарного фактора роста и увеличивает агрегацию тромбоцитов [42]. Третий механизм, обеспечивающий активацию тромбоцитов - прямое взаимодействие ангиотензина II с AT1R на поверхности тромбоцитов. Также, взаимодействуя с AT1R на эндотелиальных клетках артерий и вен, ангиотензин II приводит к усилению синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 [43]. ТЭО могут возникать за счет профибротического воздействия ангиотензина II на миокард, повышая тем самым риск развития ФП [44].

1.2.3. Вклад гипоксии в развитие тромбозмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Течение COVID-19, помимо развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), часто сопровождается развитием гипоксии. Гипоксия –

патологический процесс, характеризующийся несоответствием между потребностью тканей в кислороде и его доставкой [45]. В зависимости от механизма развития различают экзогенную (гипоксическую), дыхательную (респираторную), циркуляторную (сердечно-сосудистую), гемическую, тканевую и смешанную гипоксию. Важным следствием гипоксии является уменьшение степени сопряжения окисления и фосфорилирования макроэргических соединений в дыхательной цепи, что приводит к снижению эффективности биологического окисления и последующему нарушению энергетического обеспечения клеток [46].

Все клетки нуждаются в непрерывном снабжении кислородом для поддержания различных процессов, в том числе окислительного фосфорилирования, проходящим в цепи переноса электронов во внутренней митохондриальной мембране. В организме человека реализуется важный механизм, опосредующий адаптивный ответ на гипоксию, активируемый передачей сигналов HIF-1 для поддержания клеточного гомеостаза в среде с низким содержанием кислорода. Низкое содержание кислорода, транскрипционно индуцирует набор генов, контролируемых основным фактором транскрипции, который помогает адаптироваться к снижению уровня кислорода. Однако стойкая активация индуцированных гипоксией генов может привести к многочисленным патологиям [47].

Гипоксия может провоцировать формирование тромбов как за счет изменения экспрессии гипоксия-индуцированного фактора (HIF), так и через HIF-независимые биохимические пути. Доказано, что возникновение гипоксии стимулирует активацию *early growth response (EGR)-1*, который регулирует механизмы тромбообразования. Гипоксия-зависимые сигнальные пути также могут вторично регулировать тромбогенез посредством индуцирования синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 [48].

Реакция сосудов на гипоксию вносит вклад в патогенез ряда заболеваний сосудистой стенки. Постоянное воздействие гипоксии способствует генерации активных форм кислорода, которые вызывают окислительный стресс, усиливают воспаление и дисфункцию эндотелия. Активация эндотелия, а также тромбоцитов

и лимфоцитов, опосредует связь между ответной реакцией организма на гипоксию и воспалением. Гипоксия индуцирует процессы воспаления, которые нарушают гемостаз и активируют эндотелий и тромбоциты, приводя к выделению факторов, способствующих образованию тромбов и замедлению растворения фибрина. При длительной гипоксии увеличивается образование активных форм кислорода в митохондриях, вызывая окислительный стресс. Другие молекулы, такие как НАДФН-оксидаза или ксантиноксидаза, регулируют уровни активных форм кислорода при гипоксии, повышая выражение тканевого фактора в клетках эндотелия, моноцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, стимулируя свертывание крови [47]. В нескольких клинических исследованиях было показано, что гипоксия индуцирует активность гепариназы, что снижает антикоагулянтную активность нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов [49].

В исследовании Sorrel J. и соавт (2019) авторы доказали влияние гипоксии на скорость образования кровяного сгустка. В исследование было включено 25 пациентов, которые на протяжении 8 часов подвергались воздействию нормобарической гипоксии (12,5% кислорода во вдыхаемом воздухе). В результате проведенного эксперимента была продемонстрирована тенденция к усилению образования тромботического сгустка под влиянием подострой гипоксии [50].

В исследовании Шахматова И. И. и соавт. (2007) было отмечено активирующее влияние однократного воздействия гипоксии на систему гемостаза. Так, уже после однократного часового воздействия гипоксии была зарегистрирована активация агрегационной функции тромбоцитов. По мере увеличения длительности однократного гипоксического воздействия происходила активация каскада коагуляции по внутреннему пути. Обнаруженные изменения в системе гемостаза в условиях гипоксии авторы объясняют развитием неспецифической реакции, связанной с активацией симпатoadреналовой системы, сопровождающейся выбросом адреналина, который способен ускорять активацию XII фактора свертывания крови [51].

Важность гипоксии в развитии тромбоза глубоких вен нижних конечностей была продемонстрирована в Tromsø Study, по результатам которого было

установлено, что у пациентов с ХОБЛ и сатурацией менее 96% наблюдался повышенный риск развития венозных тромбозов, по сравнению с пациентами, без нарушения функции дыхания [52].

В литературе также были описаны механизмы тромбообразования у пациентов, находящихся в септическом состоянии. При гипоксии у больных с сепсисом происходила активация NF- κ B и NF- κ B, которые, в свою очередь, способствуют усилению синтеза тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена-1. Также, в состоянии гипоксии и синдрома системного воспалительного ответа происходит увеличение синтеза протромботических гуморальных факторов. Еще одним механизмом, способствующим усиленному тромбообразованию, у пациентов с гипоксией и синдромом системного воспалительного ответа является повышение выработки нейтрофильных внеклеточных ловушек [53].

С целью изучения влияния синдрома системного воспалительного ответа и гипоксии на систему гемостаза Kiers D. и соавт. (2018) провели исследование на 20 здоровых добровольцах, которые были рандомизированы в две группы. Первая группа подверглась воздействию гипоксии на протяжении 3,5 часов, вторая оставалась в состоянии нормоксии. Также исследуемым, с целью моделирования синдрома системного воспалительного ответа вводился эндотоксин в дозе 2 нг/кг. В результате проведенного исследования было установлено, что эндотоксемия приводила к увеличению циркулирующих тромбоцитарно-моноцитарных комплексов и повышенной реактивности тромбоцитов, эффекты которых ослаблялись гипоксией. Кроме того, введение эндотоксина приводило к снижению уровней тромбоцитарного фактора-4 в плазме и повышению концентрации фактора фон Виллебранда. Значимого изменения уровня тромбина не было. В заключении авторы сделали вывод, что гипоксия ослабляет индуцированное эндотоксемией увеличение образования комплексов тромбоцитов-моноцитов и реактивности тромбоцитов, не влияя при этом на параметры плазматической коагуляции [54].

Garcia-Ortega A. et al. (2021) в проспективном наблюдательном исследовании 119 пациентов установили, что среднее значение сатурации кислорода у пациентов

с ТЭЛА составила 89,1%, и статистически значимо отличалась от среднего значения сатурации в группе пациентов без ТЭЛА – 92,5 ($p = 0,001$). С помощью регрессионного анализа авторами было установлено, что значение сатурации кислорода на атмосферном воздухе ассоциировалось с повышением риска развития ТЭЛА. Согласно полученным данным, каждое последующее снижение сатурации на 1% увеличивало риски ТЭЛА в 1,14 раза (OR: 0,87, 95% ДИ: 0,76 – 0,98, $p = 0,041$) [55].

Badr O. I. et al. (2021) в ретроспективном исследовании, включавшем 159 пациентов с COVID-19 показали, что после поправки на такие переменные как пол, возраст, индекс массы тела, почечная дисфункция, онкологические заболевания, заболевания системы крови, сатурация кислорода на атмосферном воздухе вносила статистически значимый вклад в повышение шансов развития ТЭЛА. По результатам регрессионного анализа было выявлено, что снижение сатурации кислорода на каждый последующий 1% повышало шансы развития ТЭЛА в 1,05 раза (скорректированное ОШ: 0,95, 95% ДИ: 0,90 – 1,00, $p = 0,039$) [56].

Zhang L. et al. (2020) доказали, что пациенты с COVID-19, осложненным ТГВ, имели статистически значимое более низкое значение индекса оксигенации - 108 [80; 195] по сравнению с пациентами без ТГВ - 243 [131; 306] ($p < 0,001$) [57].

1.2.4. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии тромбоэмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и последующим развитием тромботических осложнений хорошо известна при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете [58]. В исследовании Nagashima S. и соавт. (2020) было показано, что среди умерших больных с COVID-19 преобладали больные с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Авторы сделали вывод, что возникновение эндотелиальной дисфункции у коморбидных пациентов, предрасполагает к развитию тяжелых изменений и увеличивает тромбообразование при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [59, 60].

Данные фундаментальных исследований доказывают, что клетки эндотелия всего сосудистого русла и клетки гладкой мускулатуры артерий экспрессируют рецептор АПФ2, являясь тем самым прямыми мишенями для инвазии и репликации вируса SARS-CoV-2. Повреждение эндотелия, возникающее при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2, способствует значительному увеличению выработки протромбогенных факторов и увеличивает риск тромбообразования. Кроме того, эндотелиальная дисфункция при COVID-19 может возникать вторично по отношению к активации каскадов воспаления и/или коагуляции и комплемента. Вероятно, оба механизма повреждения эндотелия присутствуют у пациентов с коронавирусной инфекцией, что объясняет характер и распространенность ТЭО [61].

Эндотелий представляет собой монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность артерий, вен, капилляров, а также полостей сердца [62]. «Он выполняет множество функций связанных с ростом сосудов и кровоснабжением органов, участвует в транспорте химических веществ и клеток между кровью и тканями организма, регулирует тонус сосудов, обеспечивает текучесть крови, с одной стороны, являясь активным субстратом тромбообразования, с другой – жестко контролируя и ограничивая процесс образования сгустка, обеспечивая жидкое состояние внутренней среды организма. Причем если физиологические свойства эндотелия направлены на создание и поддержание антитромбогенной активности, то при его повреждении внутренняя поверхность сосудистой стенки приобретает свойства с выраженными проагрегационными и прокоагулянтными свойствами, одновременно усиливая процессы, ограничивающие рост и активирующие лизис сформировавшегося сгустка» [63].

«COVID-19 способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Предполагается, что развитие эндотелиальной дисфункции при COVID-19 обусловлено как прямым воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, так и косвенным воздействием патологических состояний, сопровождающих течение COVID-19: повышенный уровень ангиотензина II,

гипоксия, увеличение содержания провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм»))» [64].

Электронно-микроскопические исследования, проведенные Ackermann M. и соавт. (2020) 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 [65].

В исследовании Menter et al. (2020) было доказано 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 [66].

Гистопатологическое исследование легочной ткани пациентов, умерших от COVID-19, показало наличие повреждения эндотелиальных клеток с присутствием внутриклеточных вирусных частиц. В ткани легких определялись изменения структуры клеточных мембран, а также множественный тромбоз сосудов мелкого калибра [65].

В работе Pine A.B. и соавт. было показано, повышение плазменных концентраций тромбомодулина, фактора фон Виллебранда, ангиопоэтина 2 и ингибитора активатора плазминогена-1 у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Авторы предположили, что данные маркеры дисфункции эндотелия могут быть использованы как предикторы развития летального исхода [67].

Одним из важных компонентов сохранения нормальной функции эндотелия является гликокаликс - слой, богатый гепарансульфатом, гликозаминогликанами и протеогликанами, которые покрывают эндотелиоциты сосудов. Гликозаминогликаны сильно гидратированы, образуя плотный поверхностный гелеобразный слой толщиной от 0,5 до >10 нм. Гликокаликс играет важную роль в целостности сосудов и перемещении лейкоцитов. Недавние усовершенствования методов визуализации *in vivo* позволили лучше охарактеризовать изменения, происходящие в гликокаликсе во время сепсиса. Используя атомно-силовую

микроскопию для проведения наномеханического анализа микрососудов, Wiesinger A и соавт. непосредственно наблюдали уменьшение толщины гликокаликса после сепсисоподобных воздействий (ферментативное расщепление, LPS и TNF- α [ФНО- α]) [68]. Исследования с использованием электронной микроскопии позволили получить трехмерную ультраструктурную визуализацию капиллярного гликокаликса в исходном состоянии и после эндотоксемии в сердце, почках, печени и микроциркуляторном русле легких.

Kataoka H. и соавт. (2017) показали, что разрушение гликокаликса увеличивает проницаемость макромолекул и адгезию лейкоцитов в микроциркуляторном русле почек. Выявленные кумулятивные повреждения могут способствовать изменению реологии микрососудов, влияя на капиллярный кровоток и ухудшать тканевую перфузию. После острой травмы для восстановления слоя гликокаликса требуется от 5 дней до нескольких недель. Продолжительный период заживления объясняет длительное персистирование дисфункции эндотелия микроциркуляторного русла у пациентов с септическим шоком, несмотря на реанимацию и оптимизацию макроциркуляторной гемодинамики [69]. Повреждение гликокаликса также было описано при других критических состояниях: при травмах, постреанимационном синдроме, синдроме ишемии-реперфузии. Выделенные компоненты гликокаликса, такие как синдекан-1 и гиалуронан, были обнаружены в плазме пациентов с сепсисом, причем более высокие уровни были обнаружены у пациентов в тяжелом состоянии [70].

Повреждение гликокаликса является составной частью в патогенезе многих коморбидных заболеваний, наблюдаемых у большей части пациентов с COVID-19. Коронавирусная инфекция приводит к дополнительному повреждению гликокаликса, что вызывает интерстициальный отек и способствует образованию аномальных зон затемнения на КТ изображениях легких (множественные неоднородные тени, напоминающие "матовое стекло"). Этот процесс может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, который тесно связан с изменениями в системах свертывания крови и фибринолиза, увеличивая риск ТЭО [71].

1.2.5. Иммуный механизм тромбообразования у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Одним из механизмов иммунного ответа на острую инфекцию является развитие гиперкоагуляционного состояния, которое развивается как часть системного воспалительного ответа. Данная защитная реакция получила название «тромбовоспаление» или «имунотромбоз», которая активирует каскады коагуляции как по внутреннему, так и по внешнему путям [72].

После распознавания патогена с помощью паттерн распознающих рецепторов (ППР) моноциты и микровезикулы презентируют на своей поверхности активированный тканевой фактор (ТФ) и высвобождают его в местах локализации патогена, тем самым активируя внешний путь коагуляции. Патогены также стимулируют NLRP3 инфламмосомы в моноцитах и/или макрофагах, приводя к выбросу провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-18. В то же время нейтрофилы вовлекаются в процесс и высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые напрямую активируют XII фактор свертывания крови. Нейтрофильные внеклеточные ловушки также присоединяют фактор фон Виллебранда, привлекая тромбоциты к месту воспаления. В дополнении, нейтрофильная эластаза и миелопироксидаза в нейтрофильных внеклеточных ловушках инактивируют естественные антикоагулянты (ингибитор пути тканевого фактора и тромбомодулин). Наконец, нейтрофильные внеклеточные ловушки могут связывать тканевой фактор, способствуя активации внешнего пути коагуляции. Тромбоциты поддерживают иммуотромботический процесс, активируя контакт-зависимый путь коагуляции посредством высвобождения полифосфатов, и вместе с эндотелиальными клетками могут способствовать образованию фибрина. Тромбоциты также могут активироваться посредством белков системы комплемента C3a и C5a. Активированные тромбоциты высвобождают большое количество провоспалительных цитокинов [73].

Тяжелое течение COVID-19 может приводить к развитию гипервоспаления, схожего по механизму с синдромом активации макрофагов, которое

характеризуется повышением концентрации в плазме крови интерферона- γ (ИФ- γ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17 [74]. Было показано, что вирусная РНК активирует Toll-подобные рецепторы-3 и -7, что дополнительно стимулирует NF- κ B сигнальные пути, способствуя усилению синтеза провоспалительных цитокинов [75], которые в свою очередь, усиливают образование тромбина.

В работе Stouthard J. M. L и соавт. (1996) было оценено влияние ИЛ-6 на гемостаз. Авторы провели контролируемое перекрестное исследование у восьми пациентов с раком почки: у всех пациентов коагуляцию и фибринолиз контролировали во время и после 4-часовой инфузии 150 мкг рекомбинантного человеческого ИЛ-6 или инфузии физиологического раствора (группа контроля). В исследовании было показано, что по сравнению с пациентами контрольной группы, ИЛ-6 индуцировал активацию свертывания крови, что отражалось в увеличении на $190 \pm 55\%$ уровня тромбин-антитромбиновых комплексов III в плазме ($p < 0,001$) и в увеличении на $24 \pm 11\%$ концентрации фрагментов протромбина 1+2 ($p < 0,001$) [76]. Повышенные концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α активировали эндотелий, способствуя тромбообразованию [77]. В ряде исследований было показано, что повышенные концентрации ФНО- α и ангиотензина II приводили к увеличению экспрессии тканевого фактора в тромбоцитах и макрофагах [78].

Одной из целей исследования Smilowitz N. R. и соавт. (2021) было определение взаимосвязи между концентрацией С-реактивного белка при поступлении и вероятностью развития ТЭО у пациентов с COVID-19. В исследование было включено 2782 пациента, госпитализированных в стационары системы здравоохранения Нью-Йорка в период с 1 марта по 8 апреля 2020 г. Всем пациентам определялась концентрация С-реактивного белка при поступлении, медиана составила $108 [53; 169]$ мг/л. В результате авторы обнаружили, что повышение концентрации С-реактивного белка выше медианы сопровождалось увеличением шансов развития ТЭО в 2,33 раза (скорректированное ОШ: 2,33, 95% ДИ: 1,61 – 3,36) [79].

В многоцентровом ретроспективном исследовании Al-Samkari H. и соавт. (2020), включавшем 400 пациентов с COVID-19, получавшим антикоагулянтную терапию в стандартной дозе, было показано, что в группе пациентов с ТЭО наблюдалось статистически значимые более высокие уровни С-реактивного белка, определенного при поступлении – 124,7 [55,5; 163,1] и 63,3 [25,6; 139,3] соответственно ($p = 0,02$). С помощью регрессионного анализа авторами установлено, что повышение концентрации С-реактивного белка на каждый последующий 1 мг/л увеличивал шансы развития ТЭО в 2,94 раза (ОШ: 2,94, 95% ДИ: 1,44 – 5,98) в однофакторном анализе и в 2,71 раза (ОШ: 2,71, 95% ДИ: 1,26 – 5,86) в многофакторном анализе с поправкой на такие показатели крови как Д-димер, протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, количество тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, ферритин, прокальцитонин и высокочувствительный тропонин. В то же время повышенная концентрация прокальцитонина не вносила статистически значимый вклад в развитие ТЭО (ОШ: 1,88, 95% ДИ: 0,80 – 4,40) [80].

С целью определения вклада ИЛ-6 в развитие ТЭО Nguyen N. и соавт. (2021) провели ретроспективное исследование, включавшем 496 пациентов, по результатам которого было установлено, что повышение концентрации ИЛ-6 сопровождалось увеличением шансов развития комбинированной конечной точки, включавшей ТГВ и ТЭЛА почти в 6 раз (ОШ: 5,91, 95% ДИ: 2,65 – 14,11, $p < 0,001$), а также увеличением шансов развития летального исхода в 7,47 раз (ОШ: 7,47, 95% ДИ: 2,19 – 39,32, $p < 0,001$) [81].

Таким образом, в настоящее время активно обсуждается несколько основных механизмов формирования тромботических осложнений при COVID-19. К наиболее значимым можно отнести изменения активности РААС, гипоксию, дисфункцию эндотелия и иммунный механизм тромбообразования.

1.3. Факторы риска развития тромбозмембральных осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Среди множества факторов риска развития ТЭО при COVID-19 активно обсуждаются пожилой возраст и наличие сочетанной коморбидной патологии. По данным крупного международного мультицентрового регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ), включившего в себя 5808 пациентов с коронавирусной инфекцией, 79,8% пациентов имели тяжелые сочетанные заболевания. Артериальная гипертензия встречалась у 55,41% пациентов, ИБС – у 20,62%, хроническая сердечная недостаточность – у 16,3%, сахарный диабет 2-го типа – у 17,52%, ожирение – у 35,54%, хроническая болезнь почек – у 7,53%. Важно отметить, что в большинстве случаев на одного пациента приходилось сразу несколько заболеваний, что позволяет говорить о высокой коморбидности больных, представленных в регистре. Чаще всего встречались сочетания следующих сердечно-сосудистых заболеваний: АГ и ожирения - у 26,94% больных, АГ, ИБС и ХСН - у 12,42% пациентов, АГ, ИБС, ХСН и ожирение в 4,71% случаев [82].

В мета-анализе, включавшем в себя 12 исследований с совокупным числом пациентов 1988 было установлено, что пожилой возраст был ассоциирован с повышенным риском развития таких осложнений, как венозная тромбозмемболия (Z-score: 3.11, $p = 0.001$), тромбоз глубоких вен нижних конечностей (Z-score: 2.33, $p = 0.002$) и ТЭЛА (Z-score = 2.01, $p = 0.04$) [83].

Согласно результатам мета-анализа, выполненного Gabbai-Armelin PR и соавт. (2021), пациенты старше 60 лет с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа отнесены к повышенному риску развития ТЭО при COVID-19 [84].

В мета-анализе Nannoni S и соавт (2020) авторы выявили факторы риска развития ишемического инсульта. В мета-анализ было включено 61 исследование, общее число пациентов составило 108571. Пациенты с COVID-19, у которых развились острые цереброваскулярные заболевания были старше (объединенная

медиана разницы = 4,8 года; 95% ДИ: 1,7–22,4), чаще имели артериальную гипертензию (ОШ = 7,35; 95% ДИ: 1,94–27,87), сахарный диабет (ОШ = 5,56; 95% ДИ: 3,34–9,24), ишемическую болезнь сердца (ОШ = 3,12; 95% ДИ: 1,61–6,02) и тяжелое течение COVID-19 (ОШ = 5,10; 95% ДИ: 2.72-9.54), по сравнению с теми больными, у которых течение COVID-19 не осложнилось развитием цереброваскулярных катастроф [85].

В исследовании Royiadji N. и соавт. (2020) было показано, что у пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м² определялся повышенный риск развития ТЭЛА (ОШ: 2,7, 95% ДИ: 1,3–5,5, p = 0,006) [86]. В работе Artifoni M. и соавт. (2020) было установлено, что у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей статистически значимо чаще встречались пациенты с сахарным диабетом 2-го типа [87].

В исследовании Аледжанова А.В. и соавт. (2021), частота встречаемости тромбоза глубоких вен нижних конечностей среди пациентов с COVID-19 достигает 38,73%. Средний возраст пациентов с ТЭО составил 62 ±10 года, соотношение женщин и мужчин 34,24% и 65,76% соответственно. 47,6% пациентов с ТГВ нижних конечностей имели тяжелую коморбидную патологию [88].

Противоположные результаты были получены в исследовании Bavaro D. F. (2020), посвященному определению распространённости и факторам риска развития ТЭЛА. Авторы сделали вывод, что сопутствующая коморбидная патология не вносила статистически значимый вклад в развитие ТЭЛА [89].

Среди наиболее значимых факторов риска развития ТЭО у пациентов с COVID-19 считают пожилой возраст. Старение связано с развитием хронического вялотекущего воспаления, главным образом за счет стимуляции секреции провоспалительных цитокинов, причем такая стимуляция происходит независимо от активации иммунных клеток организма. Такой хронический воспалительный процесс приводит к повышению уровня активных форм кислорода, которое, в свою очередь, является основой развития дисфункции эндотелия и повреждения сосудистого русла [90]. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 пациентами старшей возрастной группы приводит к еще более серьезному нарушению функции

эндотелия, провоцирует усиление образования активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, тем самым повышая вероятность развития ТЭО [58].

Большой вклад в развитие ТЭО при тяжелых инфекционных заболеваниях вносит снижение концентрации альбумина плазмы крови. В ряде клинических исследований была показана значимая роль гипоальбуминемии в развитии ТЭО при коронавирусной инфекции. В ретроспективном исследовании, включавшим в себя 88 пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 было доказано, что гипоальбуминемия и увеличение концентрации Д-димера являются статистически значимыми маркерами развития ТЭО [91].

Альбумин - важный белок плазмы крови, обладающий противовоспалительными, антиоксидантными и антитромботическими свойствами, поддерживает онкотическое давление крови, связывает и транспортирует различные лекарства и вещества [92]. Гипоальбуминемия способствует возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь за счет усугубления процессов окислительного стресса, воспаления и агрегации тромбоцитов [93].

В ходе мета-анализа, проведенного Seidu S. и соавт. (2020) на основе 54 исследований с общим числом пациентов 1492237, было выявлено, что уменьшение уровня альбумина связано с увеличением риска развития не только сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ: 0,74, 95% ДИ: 0,66-0,84), но и ТЭО (ОШ: 0,71, 95% ДИ: 0,61-0,83) [94].

В исследовании APEx было обнаружено, что у пациентов с уровнем альбумина менее 35 г/л риск развития ТЭО увеличивался в два раза по сравнению с пациентами, у которых концентрация альбумина в плазме составляла более 42 г/л (ОШ: 2,119, 95% ДИ: 1,592-2,820) [95].

Исследование, проведенное Li J. и соавт. в 2020 году, выявило связь между тяжестью поражения легких, вызванного COVID-19, и уровнем тромбоцитов и альбумина, при этом более низкие значения этих показателей были обнаружены у пациентов с более тяжелым течением заболевания [96].

В работе Violi F. и соавт. (2020) было обнаружено, что сывороточный альбумин обратно коррелировал с уровнем Д-димера ($r = -0.385$; $p < 0.001$) и высокочувствительным С-реактивным белком ($r = -0.418$; $p < 0.001$) у пациентов с COVID-19 [97].

В исследовании Fauvel C. и соавт. (2021), проведенном на 1240 пациентах с COVID-19, были идентифицированы следующие факторы, предсказывающие развитие тромбозомболических осложнений: мужской пол (ОШ: 1,03, 95% ДИ: 1,003 – 1,069, $p = 0,04$) и повышенный уровень С-реактивного белка (ОШ: 1,03, 95% ДИ: 1,01 – 1,04, $p = 0,001$). Назначение антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином уменьшало риск развития ТЭЛА [98].

В настоящее время известно несколько механизмов влияния С-реактивного белка на образование тромбов в сосудистом русле. Повышение уровня ангиотензина II, которое возникает вследствие взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2, приводит к интенсификации процессов окислительного стресса, фиброза, вазоконстрикции, а также к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка. Патогенетическое воздействие С-реактивного белка на организм реализуется его изоформами. Выделяют три изоформы: нативный С-реактивный белок, мономерный С-реактивный белок, а также смешанную изоформу. Нативный С-реактивный белок представлен в виде молекулы, состоящей из 5 мономеров. Это молекула обладает двумя лигандами на противоположных частях, один из которых связывается с ионами кальция, а другой взаимодействует с белком C1q системы комплемента или с Fc-рецепторами. Активация системы комплемента является ключевой стадией в патогенетическом воздействии С-реактивного белка. Помимо активации системы комплемента, С-реактивный белок индуцирует апоптоз, посредством усиления синтеза проапоптотических цитокинов, таких как ФНО-а и ИЛ-1 [99]. В ряде исследований было показано, что нативный С-реактивный белок ингибирует эндотелиальную NO-синтезу, приводя к снижению синтеза NO и увеличению экспрессии молекул адгезии [100].

Иницирующими событиями, ведущими к формированию ТГВ нижних конечностей, является повреждение эндотелия с последующим хемотаксисом тромбоцитов и лейкоцитов к месту повреждения. Лейкоциты являются источником тканевого фактора, что приводит к образованию тромбина и фибрина. Уровни циркулирующего СРБ быстро увеличиваются в условиях воспаления, и СРБ связывается с клеточной мембранной поврежденных эндотелиоцитов и тромбоцитов, где он диссоциирует на провоспалительные и протромботические изоформы pCRP и mCRP. Эти провоспалительные изоформы усиливают дальнейшую активацию эндотелия, тромбоцитов и связываются с белком C1q системы комплемента, способствуя усиленному образованию тромбов [101].

В исследовании Trimaille A. и соавт. (2021) были установлены следующие факторы риска развития ТГВ: баллы по шкале Improve (ОШ: 1,37, 95% ДИ: 1,02 – 1,83, $p = 0,032$), количество лейкоцитов (ОШ: 1,16, 95% ДИ: 1,06 – 1,27, $p = 0,001$), а также отсутствие профилактики тромботических осложнений (ОШ: 27,85, 95% ДИ: 9,35 – 82,95, $p < 0,001$) [102].

Д-димер не всегда обладает высокой диагностической ценностью в отношении определения ТЭО у пациентов с COVID-19, поскольку повышение его значения может наблюдаться при тяжелой пневмонии, а также может быть связано с развитием и прогрессированием острого респираторного дистресс синдрома [103]. Кроме того, повышение Д-димера может наблюдаться при ряде патологических состояний, не всегда связанных с развитием тромботических масс. Нормальные значения Д-димера могут выявляться у пациентов с серьезными тромботическими осложнениями [104].

Диагностика ТЭЛА у пациентов с COVID-19 является сложной задачей. Клинические симптомы и признаки, включая субфебрилитет, кашель и одышку, неспецифичны для ТЭЛА. Несмотря на имеющиеся данные о повышенном уровне Д-димера у госпитализированных с COVID-19 пациентов, особенно в условиях отделения интенсивной терапии, его роль в диагностике ТЭЛА остается до конца не ясной. Кроме того, результаты КТ органов грудной клетки хоть и обладает высокой чувствительностью, тем не менее являются неспецифичными для COVID-

19. КТ-ангиография должна быть рассмотрена у пациентов с высокой вероятностью развития ТЭЛА [105].

В исследование Ventura-Díaz S. и соавт. (2020) были включены 242 пациента с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Увеличение Д-димера (3260 [1203; 9625] нг/мл) было обнаружено у 205/242 (96%) пациентов. У 73/242 (30%) пациентов была диагностирована ТЭЛА по данным КТ ангиопульмонографии. Среднее значение Д-димера было значительно выше ($p < 0,001$) в группе пациентов с ТЭЛА (7872 [3150; 22494] нг/мл) по сравнению с группой сравнения (2009 [5675; 15705] нг/мл). По результатам проведенного ROC-анализа авторы сделали вывод, что оптимальное пороговое значение Д-димера для прогнозирования ТЭЛА составило 2903 нг/мл (AUC 0,76 [95% ДИ 0,69–0,83], чувствительность 81%) [106].

В исследовании Cai C. и соавт. (2020), включавшим 121 пациента, всем проводилось цветное доплеровское ультразвуковое исследование (УЗИ) для скрининга ТГВ в обеих нижних конечностях. Для выявления предикторов ТГВ был использован многофакторный регрессионный анализ. ТГВ был обнаружен у 48% бессимптомных пациентов с COVID-19 с повышенным индексом PADUA или индексом Каприни по данным УЗИ. С помощью многофакторной логистической регрессии было определено, что возраст (ОШ 1,05; $p = 0,0306$), концентрация С-реактивного белка (СРБ) (ОШ 1,02; $p = 0,0040$) и исходный уровень Д-димера (ОШ 1,42; $p = 0,0010$) были факторами риска развития ТГВ среди пациентов с COVID-19 [107].

Таким образом, анализируя данные литературы можно полагать, что ТЭО являются распространенным осложнением течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Патогенез этих осложнений комплексный, и включает в себя прямое цитотоксическое действие вируса SARS-CoV-2, эндотелиальную дисфункцию, чрезмерную активацию иммунного ответа на вирусную инвазию, оказывающую повреждающее действие, дисрегуляцию РААС и последующее повышение концентрации ангиотензина 2, а также гипоксию. До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос об определении

простых и общедоступных предикторах развития ТЭО у пациентов с COVID-19, которые могли бы иметь применение в рутинной клинической практике [108].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

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.

Проведено ретроспективное когортное исследование, в рамках которого были изучены архивные истории болезней 1634 пациентов, у которых был диагностирован COVID-19 в период с апреля по сентябрь 2020 года. В зависимости от развития ТЭО в ходе госпитализации пациенты были разделены на две группы: I группа включала 127 человек, у которых в ходе госпитализации были диагностированы ТЭО, II группу составило 1507 пациентов, у которых течение COVID-19 не сопровождалось развитием ТЭО [108].

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, верифицированных диагнозов коронавирусной инфекции, который был подтвержден наличием РНК вируса SARS-CoV-2 в образцах мазков из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР или по данным МСКТ органов грудной клетки. Определение степени поражения легочной ткани (рентгенологический симптом «матового стекла») выполняли на основании Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 17.04. 2020) [109].

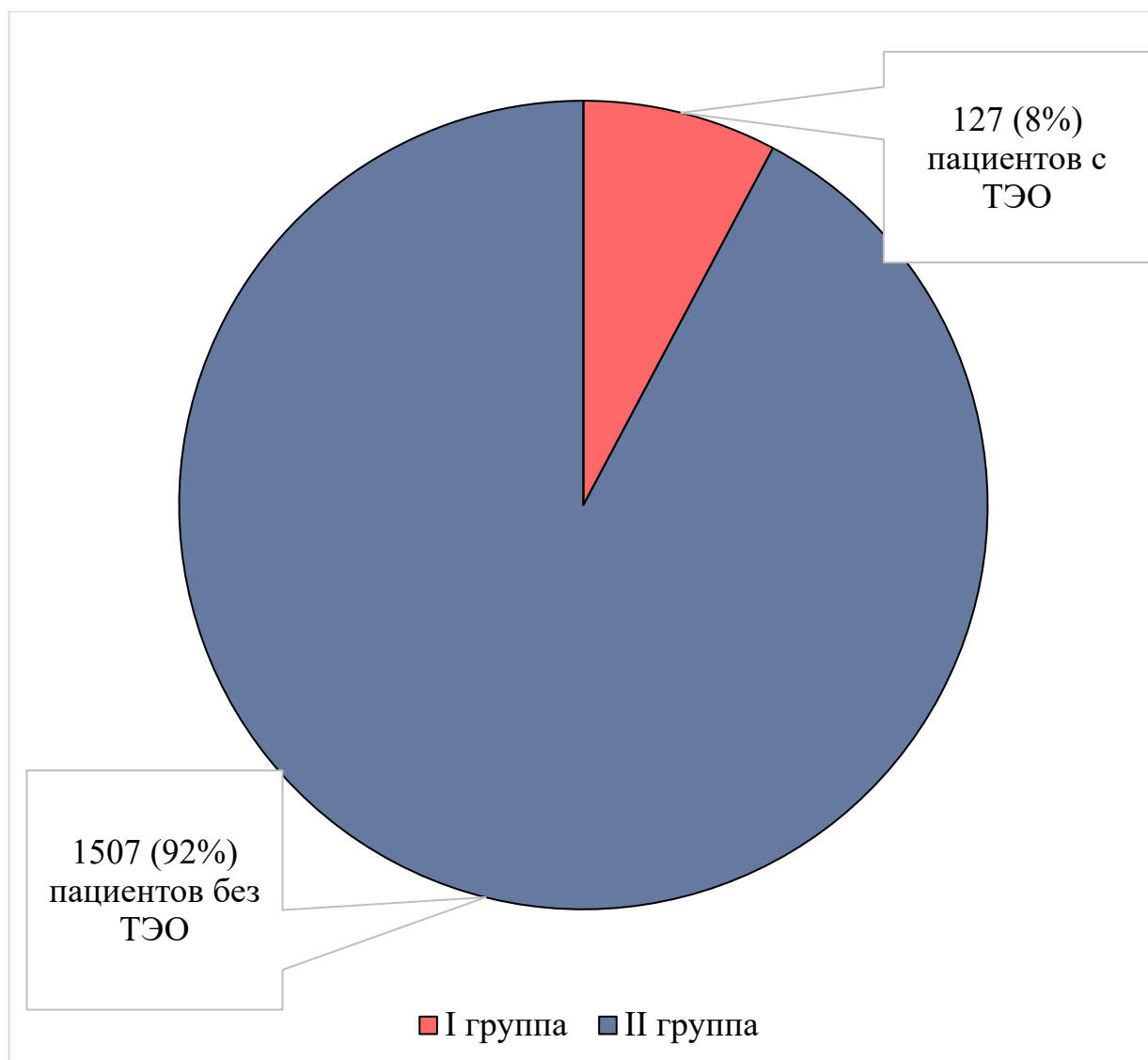


Рисунок 1 — Частота встречаемости ТЭО у пациентов с COVID-19

Критериями невключения пациентов в исследование были: беременность; кормление грудью; тяжелые онкологические заболевания; терминальная стадия хронической болезни почек (СКФ < 15 мл/мин/1,73м²), диагностированная до госпитализации; хронические гематологические заболевания, приводящие к нарушениям в системе гемостаза.

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 (рисунок 1).

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
ИБС: постинфарктный кардиосклероз, n (%)	47 (37,01%)	133 (8,82%)	< 0,001
ХСН, 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

Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу, но имели статистически значимые различия по возрасту. Медиана возраста в I группе

составила - 75 [62,5; 82,0], во II группе - 58 [47,0; 68,0] ($p < 0,001$). Распространенность коморбидной патологии была статистически значимо выше у пациентов с ТЭО, чем в группе сравнения.

Артериальная гипертензия статистически значимо чаще встречалась в I группе - 110 (86,61%) пациентов, чем во II группе - 772 (47,91%) больных ($p < 0,001$). АГ 1 степени была диагностирована у 5 (3,94%) пациентов с ТЭО и у 36 (2,39%) больных группы сравнения ($p = 0,28$); АГ 2 степени составила 16 (12,6%) и 225 (14,93%) ($p = 0,4771$) больных соответственно; АГ 3 степени статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов I группы – 89 (70,08%), чем во II группе - 461 (30,59%) ($p < 0,001$) (рисунок 2).

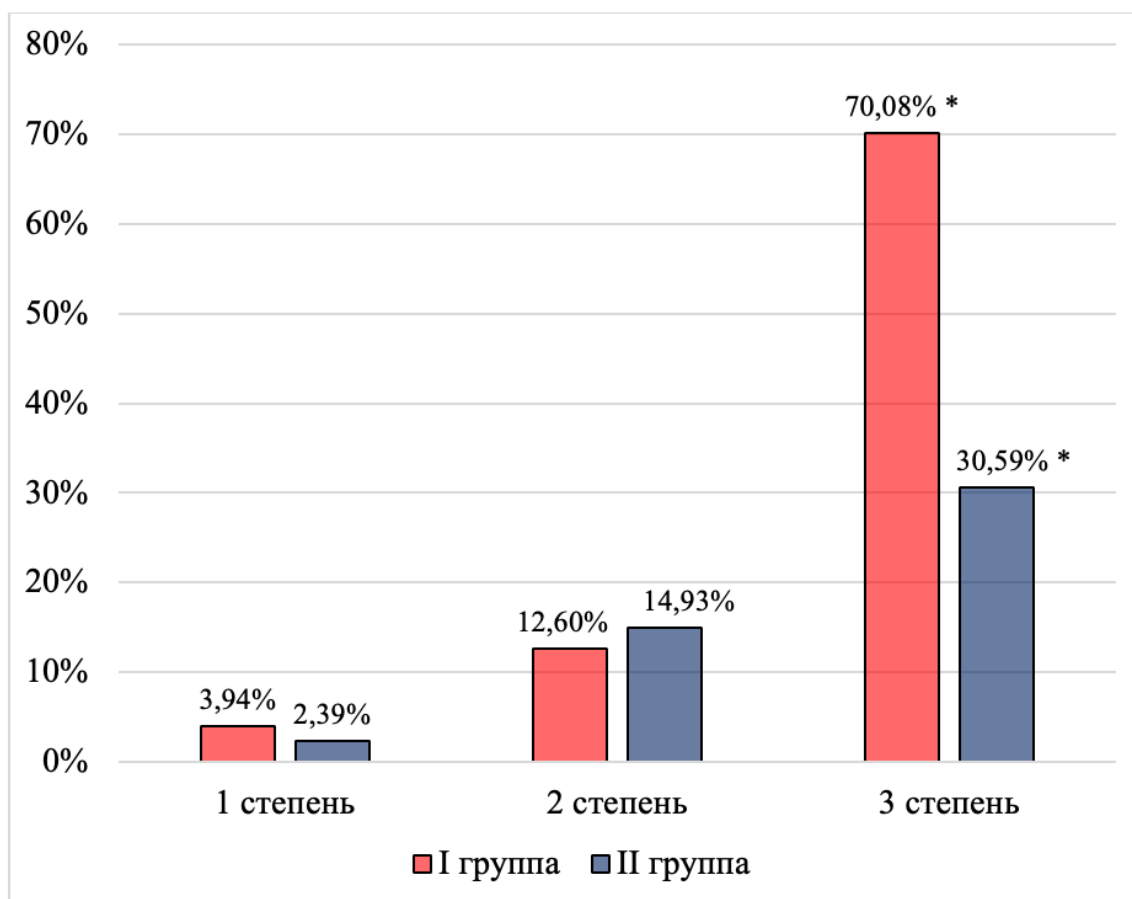


Рисунок 2 — Степень повышения АД в исследуемых группах. Примечание: * - статистически значимые различия

Распространенность ИБС у пациентов в I группе была статистически значимо выше, чем у пациентов II группы и составила 116 (91,33%) и 447 (29,66%)

пациентов соответственно ($p < 0,001$). Постинфарктный кардиосклероз чаще встречался у пациентов с ТЭО, чем у больных без ТЭО - 47 (37,01%) и 133 (8,82%) соответственно ($p < 0,001$).

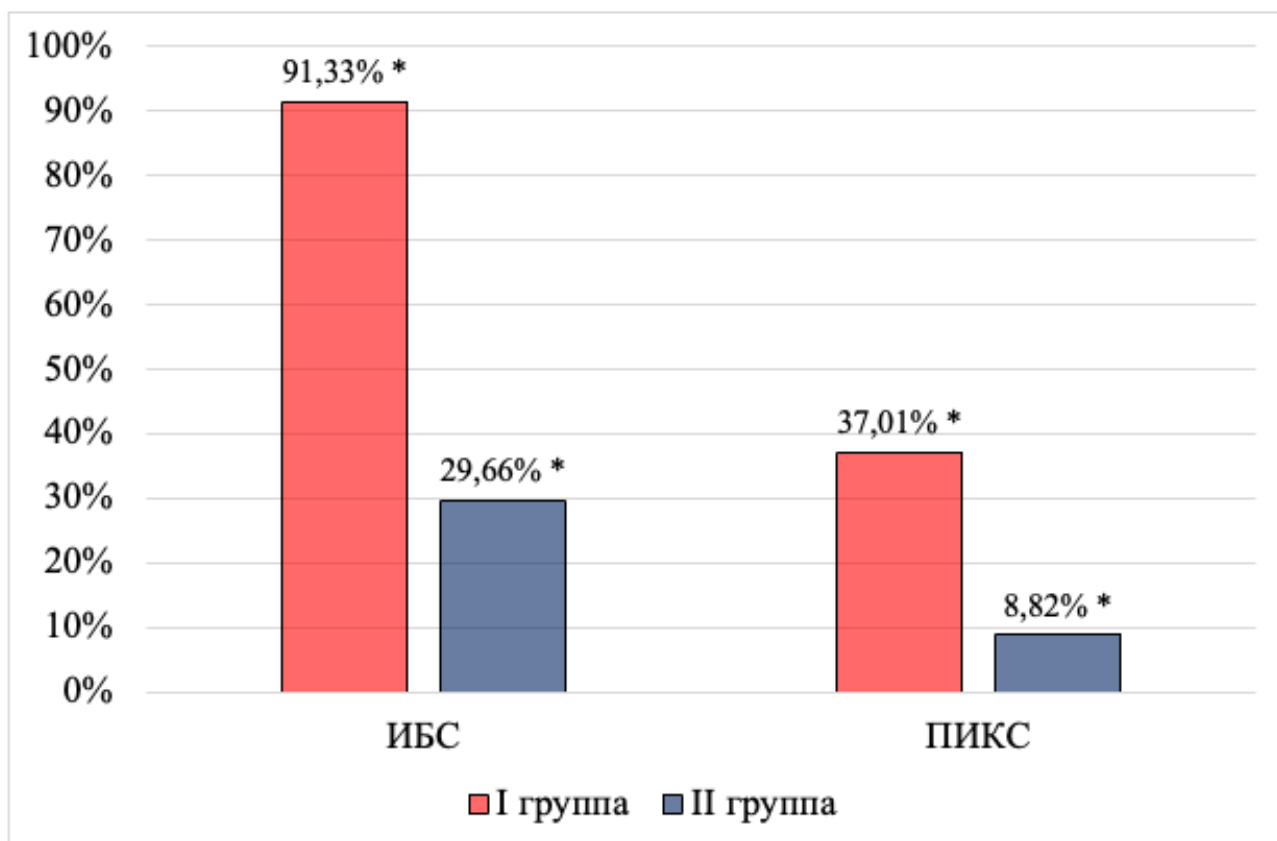


Рисунок 3 — Частота встречаемости ИБС и постинфарктного кардиосклероза в исследуемых группах. Примечание: * - статистически значимые различия

ХСН была диагностирована у 93 (73,22%) пациентов I группы и у 385 (25,54%) пациентов II группы ($p < 0,001$). ХСН со сниженной ФВ ЛЖ была диагностирована у 22 (23,65%) и 22 (5,71%) пациентов I и II групп соответственно ($p < 0,001$). Частота встречаемости ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ составила 18 (19,35%) у пациентов I группы и 35 (9,09%) во II группе ($p = 0,0047$). ХСН с сохранной ФВ ЛЖ - у 53 (56,98%) пациентов I группы и у 328 (85,19%) больных II группы ($p < 0,001$) (рисунок 4).

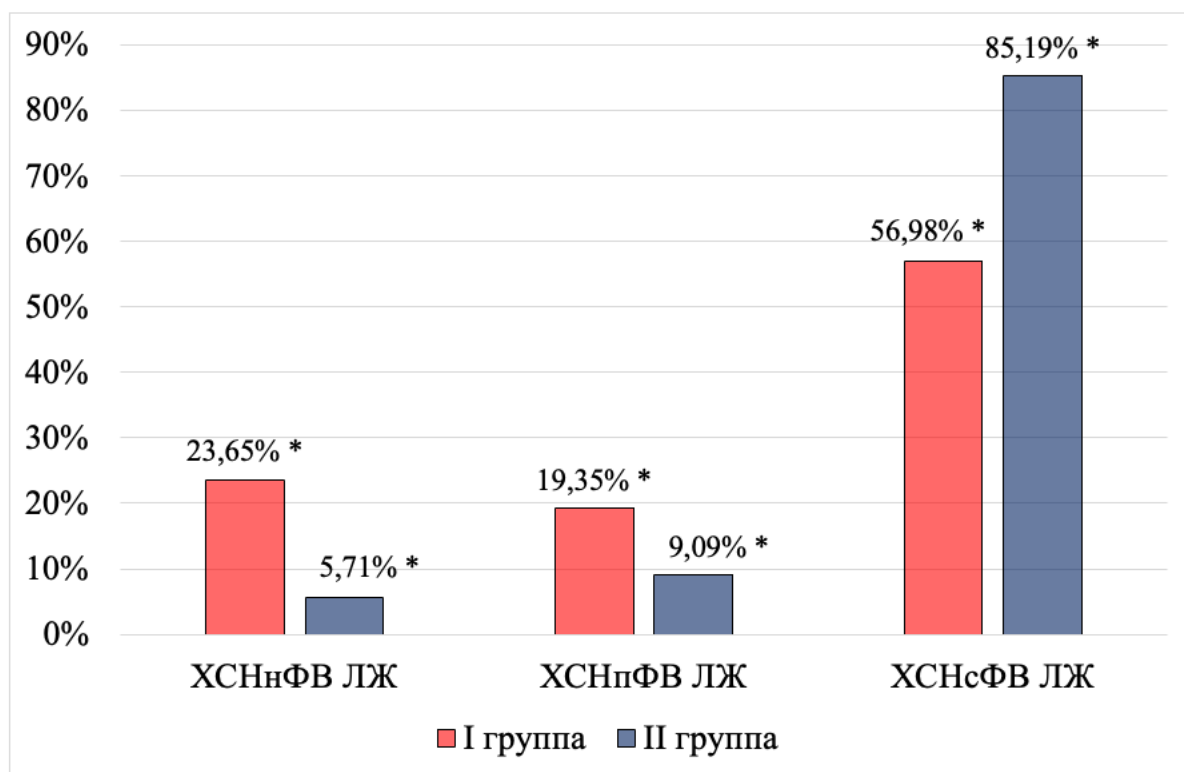


Рисунок 4 — Частота встречаемости ХСН в исследуемых группах.
Примечание: * - статистически значимые различия

Хроническая болезнь почек (ХБП) чаще наблюдалась у пациентов I группы - 105 (82,67%), чем во II группе – 981 (65,09%) ($p < 0,001$). Расчет СКФ проводился с помощью формулы СКD-EPI. Было установлено, что у пациентов I группы наблюдалось статистически значимо более низкий уровень рСКФ по сравнению с пациентами II группы: 50,9 [37,6; 71,9] мл/мин/1,73м² и 69,8 [56,3; 82,0] мл/мин/1,73м² ($p < 0,001$) соответственно.

Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 54 (42,51%) пациентов I группы и у 238 (15,79%) пациентов II группы ($p < 0,001$).

Ожирение встречалось у 23 (18,11%) и 175 (11,61%) пациентов I и II группы соответственно. Медиана ИМТ составила 30,9 [25,0; 35,4] кг/м² в I группе и 29,2 [25,4; 33,3] во II группе ($p = 0,388$).

Все больные получали медикаментозное лечение, что представлено в таблице 2. Антикоагулянтная терапия нефракционированными гепаринами для профилактики ТЭО проводилась всем пациентам, включенным в исследование. 87 (68,5%) пациентов в I группе и 1023 (67,9%) пациентов во II группе ($p = 0,8894$)

принимали лечебную дозу гепарина в виде внутривенного болюсного введения 80 ЕД/кг и инфузией с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч, остальные больные – профилактическую дозу подкожным введением 5000 ЕД 2-3 раза в сутки.

Глюкокортикоиды были назначены 36 (28,34%) пациентам I группы и 196 (13,01%) пациентам II группы. В случае диагностирования у пациента синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) назначались генно-инженерные биологические препараты – моноклональные антитела: тоцилизумаб внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг, нетакимаб в дозе 120 мг подкожно, левилимаб в дозировке 324 мг подкожно. Данные препараты принимали 18 (14,17%) и 196 (13,01%) пациентов в I и II группе соответственно.

Таблица 2 — Медикаментозное лечение, проводимое в исследуемых группах

Лекарственная группа	I группа (n = 127)	II группа (n = 1507)	p-value
Низкомолекулярные гепарины	127(100%)	1507(100%)	
Глюкокортикостероиды	36 (28,34%)	196 (13,00%)	<0,001
Моноклональные антитела	18 (14,17%)	196 (13,01%)	0,709
Ингибиторы АПФ	38 (29,92%)	391 (25,94%)	0,328
Блокаторы АТ1-рецепторов	73 (57,48%)	331 (21,96%)	<0,001
Дигидропиридиновые блокаторы Ca ²⁺ -каналов	110 (86,61%)	702 (46,58%)	<0,001
Тиазидные или тиазидоподобные диуретики	58 (45,66%)	394 (26,14%)	<0,001
Антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон)	87 (68,50%)	493 (32,71%)	<0,001
Бета-блокаторы	63 (49,6%)	508 (33,7%)	<0,001

Для лечения АГ назначались ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-рецепторов, дигидропиридиновые блокаторы Ca²⁺-каналов, тиазидные или тиазидоподобные диуретики и бета-блокаторы. Ингибиторы АПФ принимали 38 (29,92%) пациентов

в I группе и 391 (25,94%) больной во II группе ($p = 0,328$); блокаторы АТ1-рецепторов - 73 (57,48%) и 331 (21,96%) пациентов ($p < 0,001$); дигидропиридиновые блокаторы Ca²⁺-каналов - 110 (86,61%) и 702 (46,58%) больных ($p < 0,001$); диуретики - 58 (45,66%) и 394 (26,14%) пациентов ($p < 0,001$); бета-блокаторы - 63 (49,6%) и 508 (33,7%) больных соответственно ($p < 0,001$). Спиринолактон достоверно чаще принимали пациенты с ТЭО, чем больные группы сравнения ($p < 0,001$).

2.2. Дизайн исследования

В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании был проведен анализ 1634 историй болезней пациентов, находившихся на лечении в ковидном госпитале Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета. Конечными точками исследования были возникновение ТЭЛА или ТГВ нижних конечностей у пациентов с COVID-19.

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Диагностика инфицирования вирусом SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции

Проведение этиологической лабораторной диагностики коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления COVID-19 были исследованы мазки из носоглотки и ротоглотки. Забор мазка из носоглотки или ротоглотки (зева) проводился стерильным тампоном, который, после взятия материала помещался в стерильную пластиковую пробирку с транспортной средой. Для повышения концентрации вируса носоглоточные и орофарингеальные мазки были помещены в одну пробирку. Взятие диагностического материала осуществлялось в соответствии с

требованиями и правилами к работе с материалами, потенциально инфицированными возбудителями II группы патогенности.

2.3.2. Диагностика специфических воспалительных маркёров

Для определения плазменной концентрации интерлейкина-6, ферритина, С-реактивного белка воспалительных лабораторных маркёров использовался набор реагентов для иммуноферментного анализа компании ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия).

2.3.3. Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография была проведена с использованием аппарата "Siemens" из Германии, оснащенного датчиком частотой 3,74 МГц, в режимах М и В. Для количественных измерений применялись рекомендации ASE и EACVI [109]. Оценка сократительной функции левого желудочка осуществлялась с помощью бипланового алгоритма Симпсон. Размеры и объемы правых и левых камер сердца измеряли в позиции на 4 камеры из верхушечного доступа. Среднее систолическое давление в легочной артерии (рСДЛА) рассчитывалось с использованием непрерывно-волновой доплерографии по формуле: $рСДЛА = 4 \times V_{max} TP2 + \text{давление в правом предсердии (ПП)}$, где $V_{max} TP$ - максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

2.3.4. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Ультразвуковое исследование нижних конечностей проводилось с использованием ультразвукового аппарата "Siemens", оснащенного фазированным и линейным ультразвуковыми датчиками. Было проведено компрессионное исследование вен нижних конечностей на проксимальных глубоких венах обеих ног. Компрессионные маневры выполнялись на уровне проксимальной общей

бедренной вены, входа большой подкожной вены в общую бедренную вену, разветвления общей бедренной артерии, разветвления общей бедренной вены на поверхностную бедренную вену и глубокую бедренную вену, поверхностную бедренную вену и подколенную вену. Компрессионный маневр считался положительным при неполной аппозиции передней и задней стенок вены, видимом тромбе в просвете вены или при наличии обоих признаков.

2.3.5. Компьютерная томография органов грудной клетки

Для оценки объёма поражения лёгочной ткани при COVID-19 проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки. Исследование проводилось с помощью аппарата TOSHIBA Aquilion PRIME (Япония).

Определение степени поражения легочной ткани (рентгенологический симптом «матового стекла») выполняли на основании Приказа Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 №373 (ред. от 17.04. 2020) [109].

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ и моделирование проводилось с помощью программного обеспечения jamovi 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 (Me [Q₁; Q₃]). 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 ОЯ ≤ 5 использовался точный критерий Фишера, при ОЯ от 6 до 9 – критерий χ^2 -Пирсона

с поправкой Йейтса на непрерывность, при $OY \geq 10$ – критерий χ^2 -Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена. Для определения прогностической значимости предикторов использовался метод бинаминальной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95%). Для всех статистических критериев был выбран уровень статистической значимости 0,05, при $p < 0,05$ результаты признавались статистически значимыми.

2.5. Разработка прогностической модели

Для построения прогностической модели использованы клиничко-анамнестические, инструментальные и лабораторные данные 1634 пациентов с COVID-19. За исход принимали развитие ТЭО, который выражался в виде бинарной переменной (1 – развитие ТЭО в ходе госпитализации, 0 – отсутствие ТЭО в ходе госпитализации). Все клинические случаи описали с помощью 48 предикторов, которые были разделены на два типа: количественные и бинаминальные. Значения предикторов получили в первые 2 суток от даты поступления в стационар.

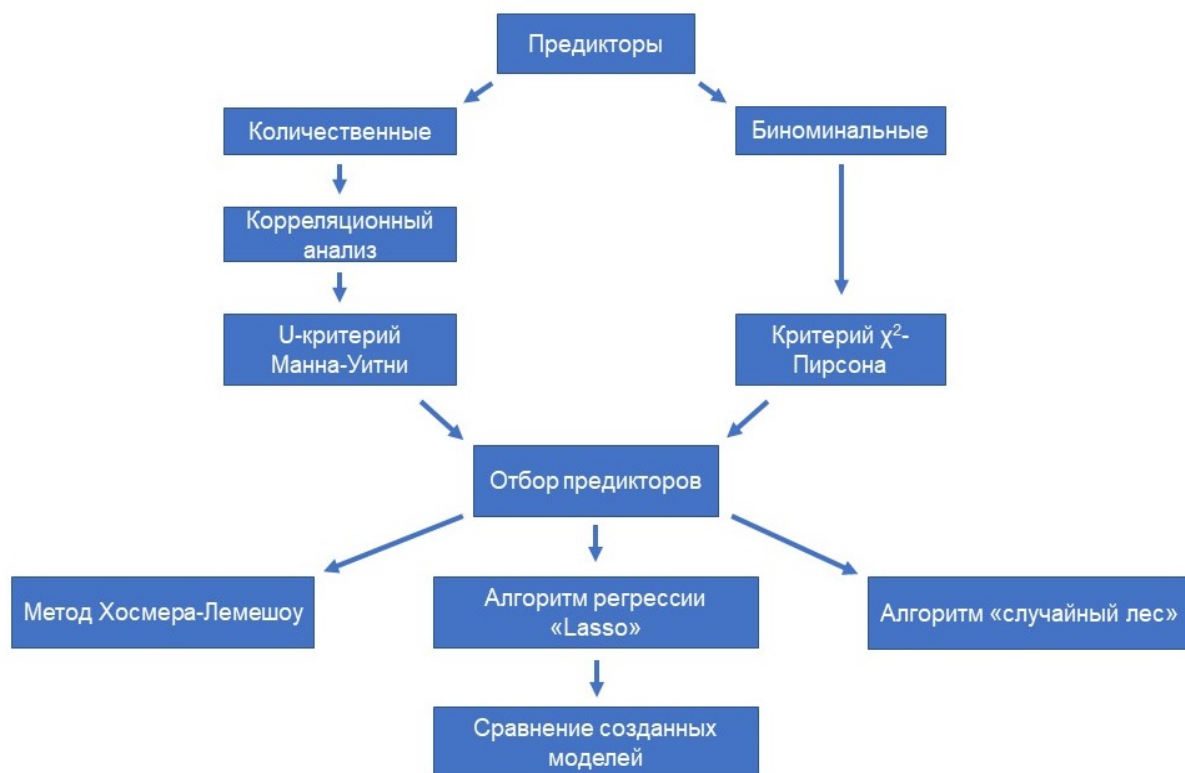


Рисунок 5 — Схема создания прогностической модели

Следующим этапом была проверка всех количественных переменных на мультиколлениарность – наличие корреляции независимых количественных переменных, которая может исказить коэффициенты регрессии модели. Коллинеарными считались переменные, у которых коэффициент корреляции Спирмена составил более 0,75. В случае обнаружения мультиколлениарности выбирался один предиктор с исключением остальных из дальнейшего анализа.

U-критерий Манна-Уитни применяли для сравнения количественных переменных, критерий χ^2 -Пирсона применяли для сравнения частот категориальных предикторов в исследуемых группах. Статистически значимые различия между предикторами использовали в качестве условия для их селекции. Для отбора оптимальных предикторов использовали отбор с помощью метода Хосмера-Лемешоу, алгоритма логистической регрессии «Lasso» и алгоритма «случайный лес». Задачей заключительного этапа исследования было построение моделей бинарной логистической регрессии с использованием различных наборов предикторов и сравнения точности прогнозирования.

Перед началом моделирования с отобранными предикторами вся выборка была разделена на тренировочную и тестовую в соотношении 70:30, где 70% данных составило тренировочную выборку, 30% - тестовую. Модель создавали на тренировочной выборке, а проверяли на тестовой. Проверка прогностической точности проводилась с использованием алгоритма десятикратной кросс-валидации, в ходе которой вся выборка по очереди разделялась на обучающую и тестовую в соотношении 9:1 (рисунок 6). Выбор оптимальной прогностической модели проводился на основании вычисления критерия Акаике (AIC).

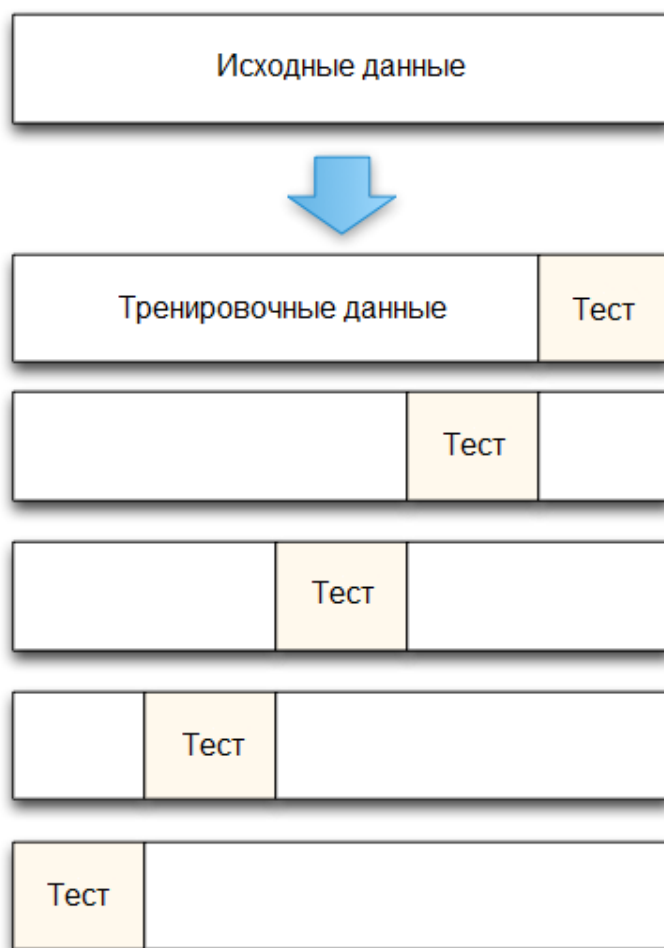


Рисунок 6 — Схема валидации прогностической модели

Для выявления прогностического порога вероятности развития ТЭО оптимальной модели был использован ROC-анализ, в качестве классифицирующей варианты использован статус пациента в ходе госпитализации (развитие ТЭО/не

было развития ТЭО). Оптимальное значение порога классификации (точка cut-off) вычисляли по методике Юдена (максимальное расстояние от диагональной линии до ROC-кривой). После определения значения порога классификации была построена матрица ошибок с определением чувствительности, специфичности и диагностической эффективности модели (рисунок 7).

Фактический исход (из базы данных)	Прогнозируемый исход (расчет по формуле)		
	Да (1, $P > L$)	Нет (0, $P < L$)	
Да (1)	ИСТИННО + (true positive, TP)	ЛОЖНО – (false negative, FN)	Чувствительность $Se = TP / (TP + FN)$ «Истинно+» прогнозы Все положительные исходы
Нет (0)	ЛОЖНО + (false positive, FP)	ИСТИННО – (true negative TN)	Специфичность $Sp = TN / (TN + FP)$ «Истинно–» прогнозы Все отрицательные исходы
	Положительная прогностическая значимость $PPV = TP / (TP + FP)$ «Истинно+» прогнозы Все положительные прогнозы	Отрицательная прогностическая значимость $NPV = TN / (TN + FN)$ «Истинно–» прогнозы Все отрицательные прогнозы	Диагностическая эффективность $(TP + TN) / N$ Все истинные прогнозы Общее число исследуемых

Рисунок 7 — Матрица ошибок

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Значение возраста и коморбидной патологии в развитии тромбоемболических 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 8.

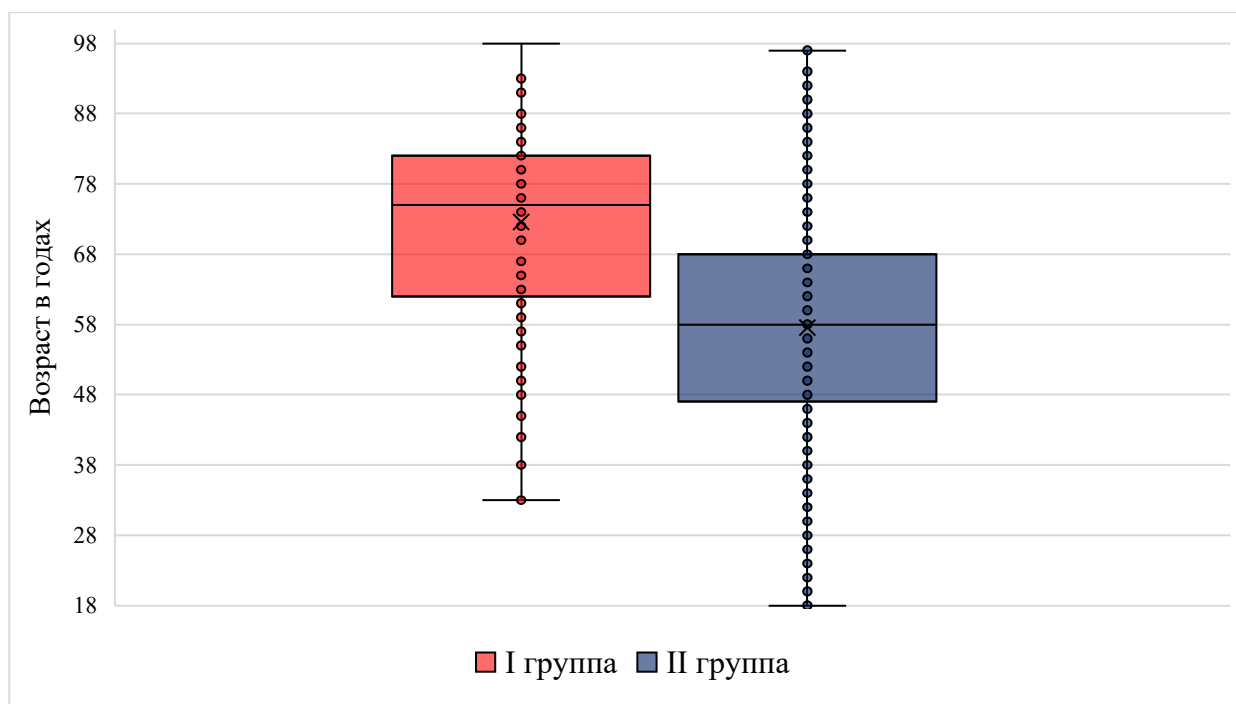


Рисунок 8 — Медиана возраста в исследуемых группах

При использовании однофакторной модели биномиальной логистической регрессии было доказано, что возраст старше 65 лет увеличивал шансы возникновения ТЭО у больных с COVID-19 в 5,5 раз (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, $p < 0,001$) (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние возраста на развитие тромбоэмболических осложнений у больных с COVID-19

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст старше 65 лет	5,5364	3,7180 - 8,2441	< 0,001
Увеличение возраста на 1 год	1,06995	1,06 - 1,08	< 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 4. Также увеличивали риск ТЭО у больных с COVID-19 сахарный диабет 2 типа - в 4 раза (ОШ: 4,0265, 95% ДИ: 2,7535 - 5,881, $p < 0,001$) и ХБП - в 2,69 раза (ОШ: 2,6845, 95% ДИ: 1,6084 - 4,4807, $p < 0,001$).

Таблица 4 — 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

Продолжение Таблицы 4

Фибрилляция предсердий	3,8541	2,5436 - 5,8398	< 0,001
------------------------	--------	-----------------	---------

У пациентов с ТЭО наблюдалось частое сочетание 2 и более сердечно-сосудистых нозологий с сахарным диабетом 2 типа или ХБП. Для оценки влияния тяжелой коморбидной патологии на развитие ТЭО при COVID-19 нами был проведен анализ числа сочетанных заболеваний в исследуемых группах (рисунок 9).

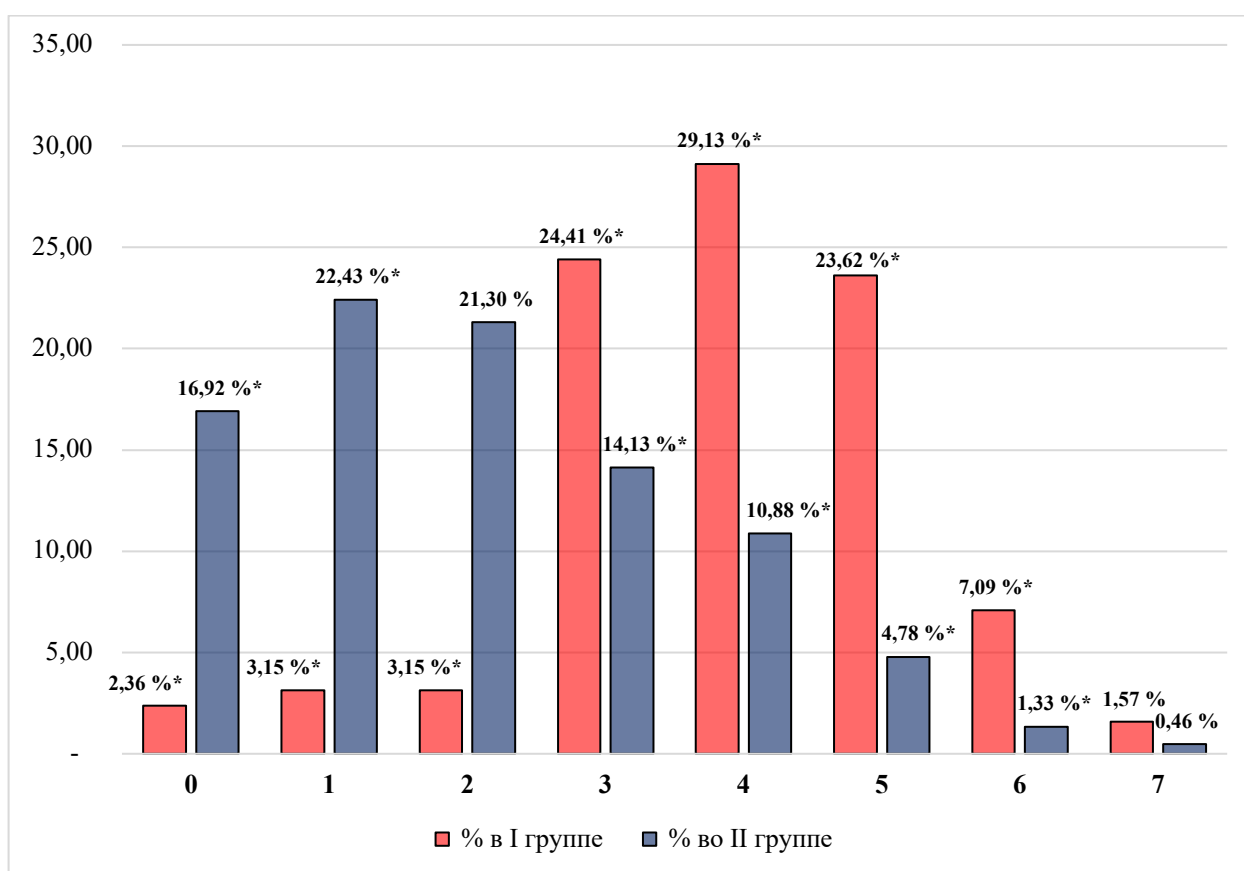


Рисунок 9 — Частота встречаемости коморбидной патологии из расчета на одного пациента, %. Примечание: * - статистически значимые различия

У 98 (77,2%) пациентов I группы было диагностировано от 3 до 5 сочетанных заболеваний, что было значительно выше по сравнению с пациентами II группы - 449 (29,8%) ($p < 0,001$). Наиболее часто выявлено сочетание АГ с ХБП - 97 (76%) больных с ТЭО и 693 (46%) пациентов в группе сравнения ($p < 0,001$); АГ с ИБС - 50 (39%) и 181 (12%) ($p < 0,001$); АГ, ИБС и ХБП - 43 (34%) и 150 (10%) ($p < 0,001$);

АГ, ИБС, ХБП и СД 2-го - 19(15%) и 45(3%) больных соответственно ($p < 0,001$), что иллюстрирует рисунок 10.

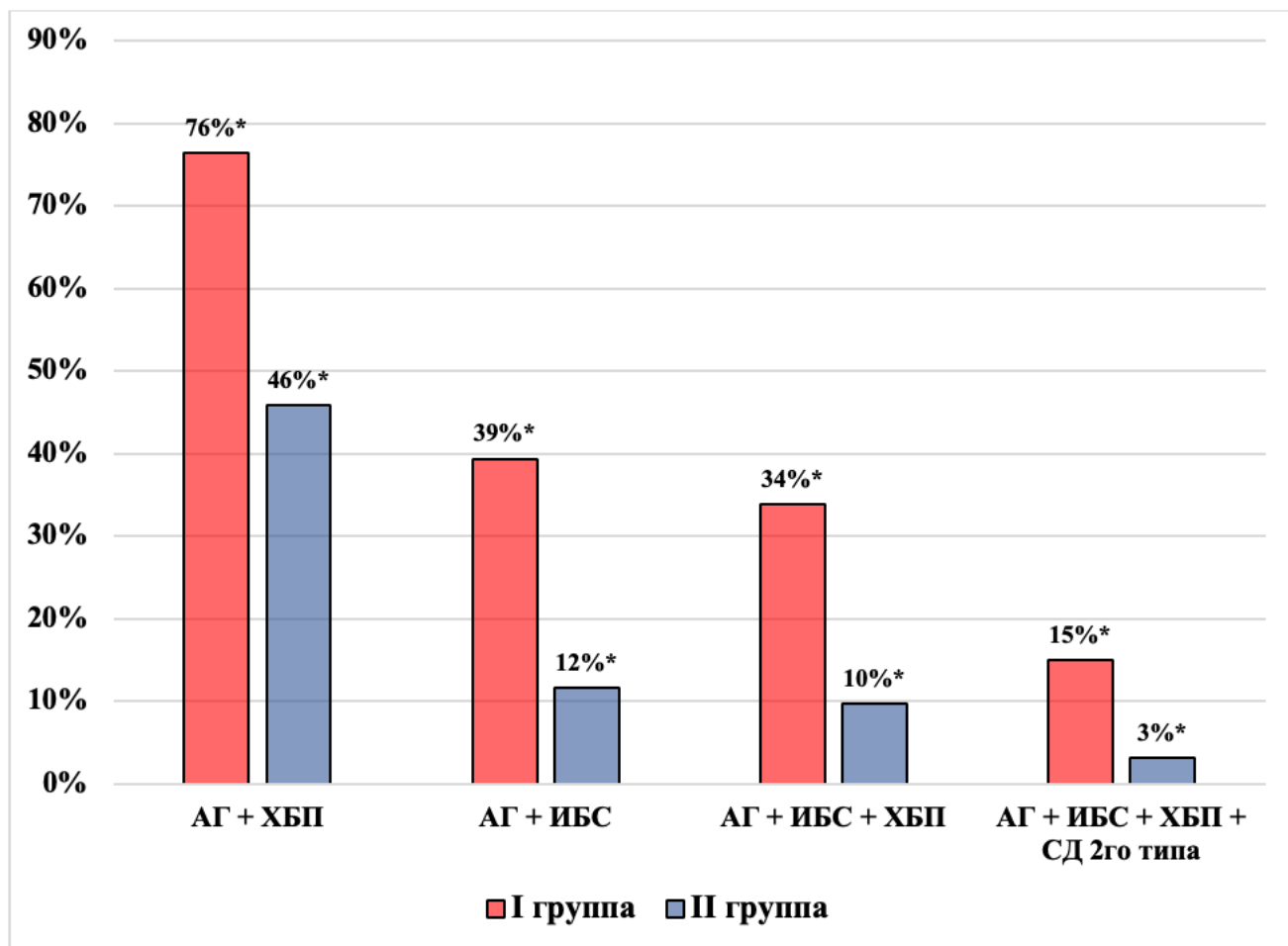


Рисунок 10 — Распространенность множественной коморбидной патологии в исследуемых группах. Примечание: * - статистически значимые различия

В нашем исследовании был проведен однофакторный регрессионный анализ влияния множественной коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. На основании проведенного анализа было показано, что сочетание АГ и 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 СД 2-го типа – в 5,63 раза (ОШ: 5,6321, 95% ДИ: 3,1870 – 9,9531, $p < 0,001$) (рисунок 11).

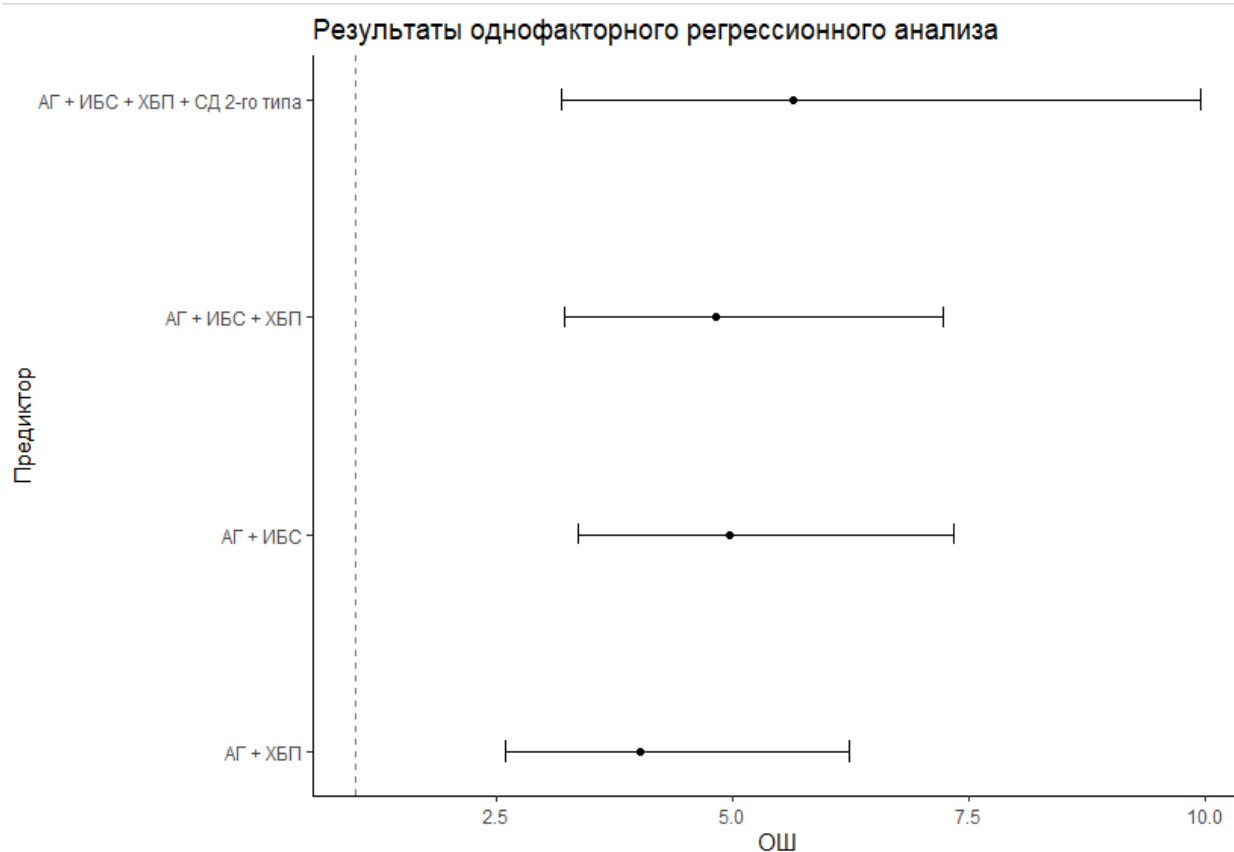


Рисунок 11 — Влияние множественной коморбидной патологии на вероятность развития ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

В ходе госпитализации части пациентов исследуемой выборки, в связи с прогрессированием течения COVID-19, были переведены в ОРИТ (таблица 5).

Таблица 5 — Маршрутизация пациентов с COVID-19 в исследуемой выборке

	I группа	II группа	p-value
Перевод в ОРИТ	72 (56,69%)	350 (23,22%)	<0,001
Перевод на ИВЛ	120 (94,48%)	184 (12,20%)	<0,001
Умерло	100 (78,74%)	53 (3,51%)	<0,001

В течение госпитализации, в связи с ухудшением состояния, в ОРИТ было переведено 72 (56,69%) пациентов I группы и 350 (23,22%) пациентов II группы ($p < 0,001$). ИВЛ потребовалась 120 (94,48%) и 184 (12,20%) пациентам в I и II группах

соответственно ($p < 0,001$). 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 ($p < 0,001$) (рисунок 12).

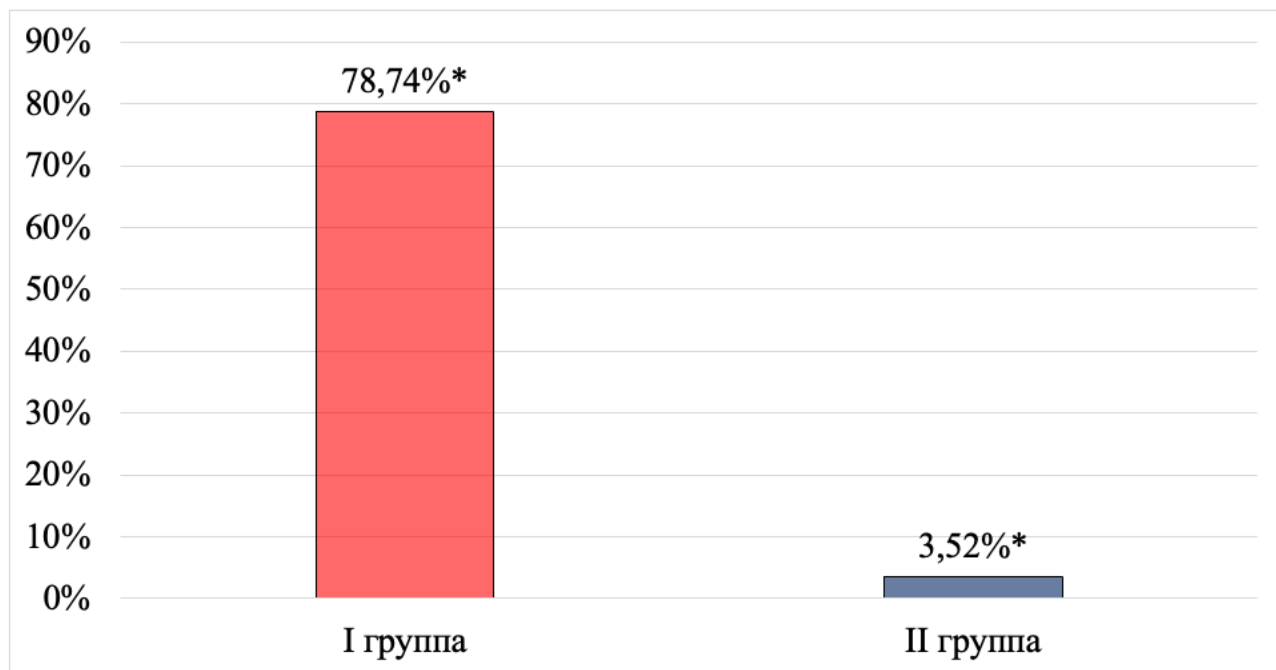


Рисунок 12 — Показатели смертности в исследуемых группах. Примечание: * - статистически значимые различия

Среди больных с ТЭО достоверно чаще причиной смерти была ТЭЛА ($p < 0,001$), у больных группы сравнения – острый респираторный дистресс-синдром ($p < 0,001$). Причины смерти в I и во II группе представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Причины смерти в исследуемых группах

Причина летального исхода	I группа (n = 100)	II группа (n = 53)	p-value
ТЭЛА	95 (95%)	13 (24,53%)	<0,001

Продолжение Таблицы 6

Острый респираторный дистресс-синдром	5 (5%)	40 (75,47%)	<0,001
---	--------	-------------	--------

Таким образом, возникновение ТЭЛА ухудшает прогноз больных и является частой причиной летального исхода при COVID-19. При анализе клинических данных было показано, что наиболее значимыми предикторами развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 являются пожилой возраст и наличие коморбидной патологии: ИБС, АГ, ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, ФП, ХБП и сахарного диабета 2-го типа. Тяжелая коморбидность значительно увеличивает риск развития ТЭО при COVID-19 - сочетание трех нозологий (АГ, ИБС и ХБП) повышало вероятность возникновения ТЭО в 4,8 раз, сочетание четырех нозологий (АГ, ИБС, ХБП и сахарный диабет 2-го типа) – в 5,6 раз.

3.2. 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] ($p < 0,001$) (рисунок 13)

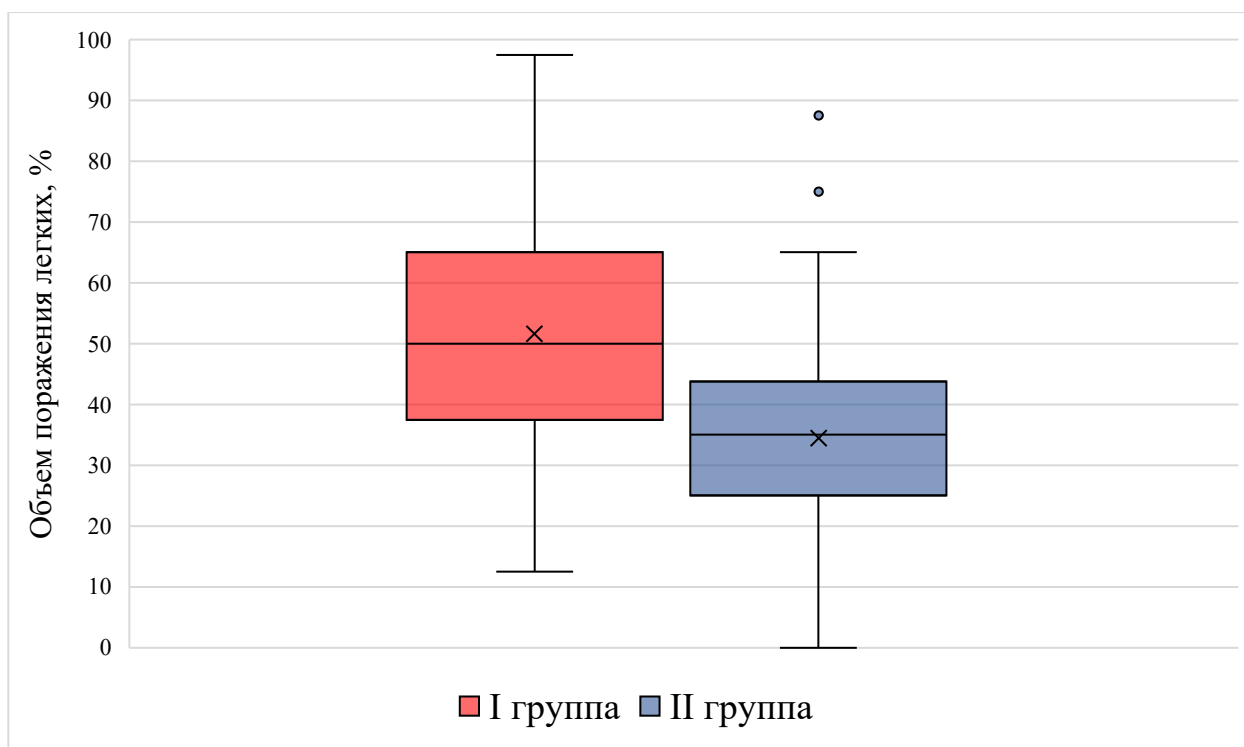


Рисунок 13 — Средние значения поражения легочной паренхимы по данным КТ органов грудной клетки у пациентов I и II группы

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 7 — 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 тромбозных 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 14).

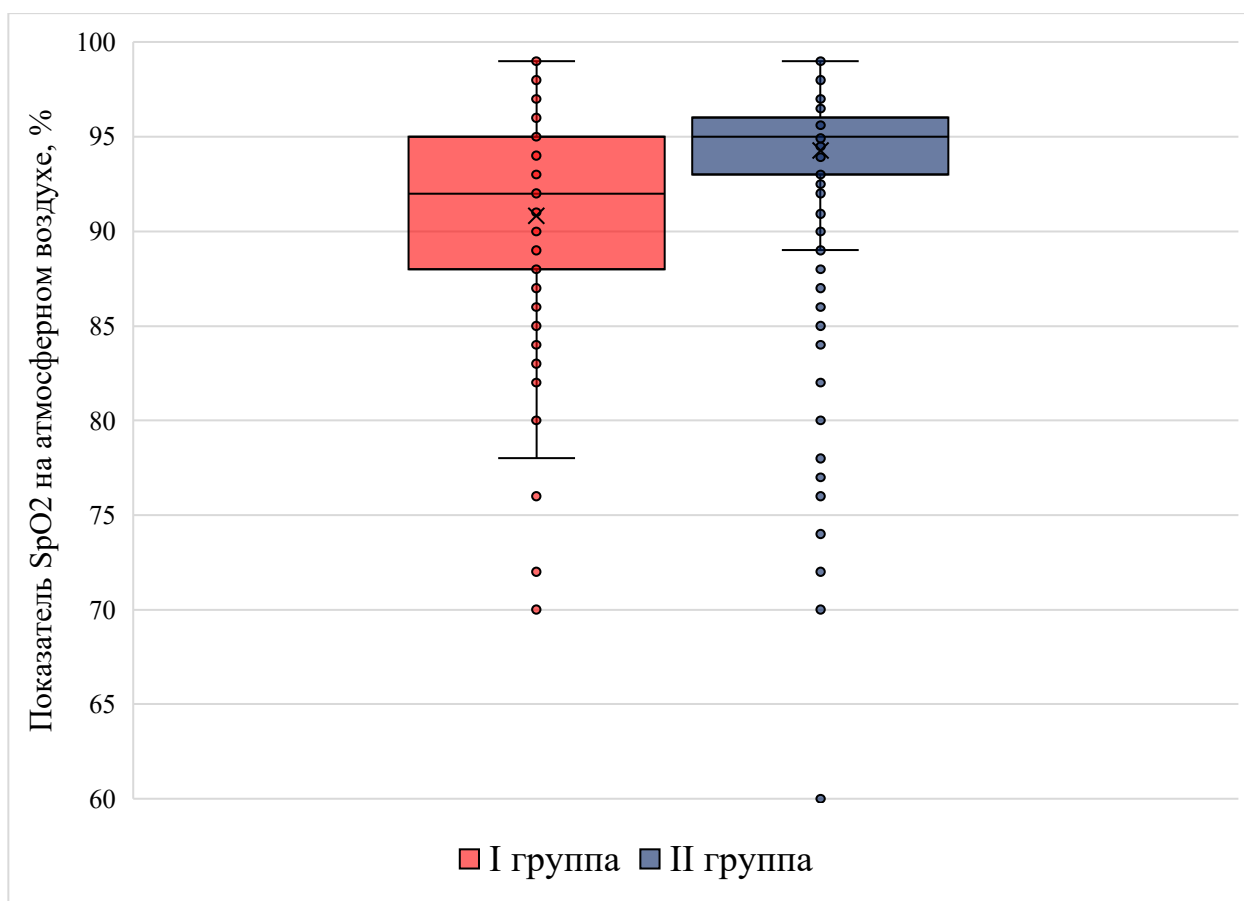


Рисунок 14 — Среднее значение сатурации кислорода на воздухе, оцененное при поступлении в стационар, в исследуемых группах

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%.

Методом биномиальной 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, $p < 0,001$).

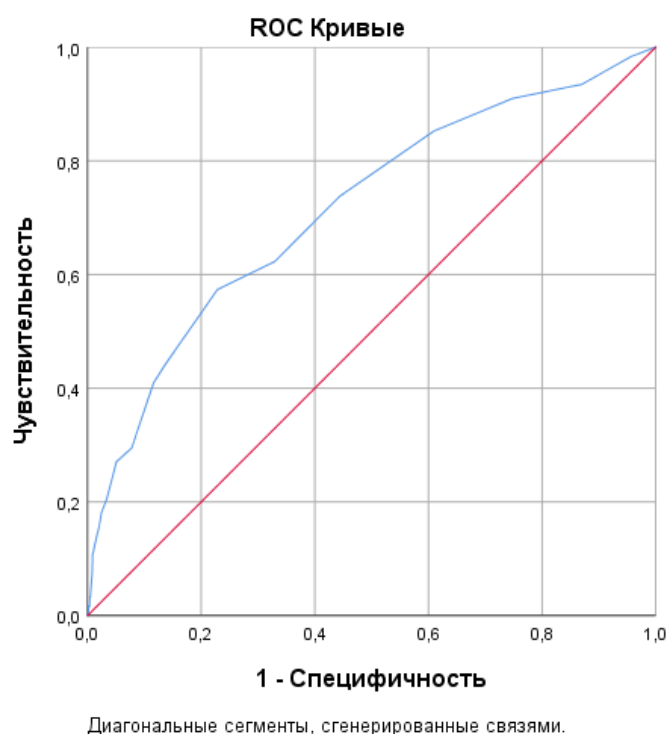


Рисунок 15 — ROC-анализ снижения сатурации кислорода на воздухе менее 93% для прогнозирования развития ТЭО у больных с COVID-19

Таким образом, тяжелое поражение легочной паренхимы и развитие дыхательной недостаточности являются независимыми предикторами ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. При проведении ROC-анализа было рассчитано пороговое значение сатурации кислорода на воздухе равное 93% (AUC – 0,715, 95% ДИ: 0,664 – 0,766, $p < 0,001$), ниже которого у больных с COVID-19 значительно повышалась вероятность развития ТЭО. Чувствительность метода составила 77,13%, специфичность – 57,38%.

3.3. Изменение лабораторных показателей в исследуемых группах

В общем анализе крови у пациентов с ТЭО было обнаружено значительное снижение числа лимфоцитов, что привело к развитию лимфопении. Уровень лимфоцитов у пациентов с ТЭО составил $0,86 [0,6; 1,23] \times 10^9$, в то время как у пациентов в группе сравнения этот показатель был $1,35 [0,99; 1,80] \times 10^9$ ($p < 0,001$). Нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение также было значительно выше у пациентов с ТЭО - $6,40 [3,12; 11,8]$, по сравнению с пациентами из группы сравнения - $2,44 [1,62; 4,15]$ ($p < 0,001$). Пациенты I группы имели более низкий уровень гемоглобина, чем больные II группы - $126 [109; 139]$ г/л и $135 [125; 146]$ г/л соответственно ($p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8 — Показатели общего анализа крови в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	p-value
Гемоглобин, г/л	126 [109; 139]	135 [125; 146]	< 0,001
Лейкоциты, $\times 10^9$	7,29 [4,90; 10,7]	5,70 [4,40; 7,30]	< 0,001
Нейтрофилы, %	79,3 [65,4; 87,1]	62,3 [53,3; 72,8]	< 0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9$	5,23 [3,04; 8,86]	3,50 [2,48; 4,99]	< 0,001
Лимфоциты, %	12,9 [7,30; 20,8]	25,4 [17,2; 33,4]	< 0,001
Лимфоциты, $\times 10^9$	0,86 [0,6; 1,23]	1,35 [0,99; 1,80]	< 0,001
Нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение	6,40 [3,12; 11,8]	2,44 [1,62; 4,15]	< 0,001
Тромбоциты, $\times 10^{12}$	186 [142; 239]	222 [170; 294]	< 0,001

При проведении корреляционного анализа была обнаружена обратная зависимость между развитием нейтрофильного лейкоцитоза и закономерным снижением относительного числа лимфоцитов ($r = 0,94$, $p < 0,001$), что иллюстрирует рисунок 16.

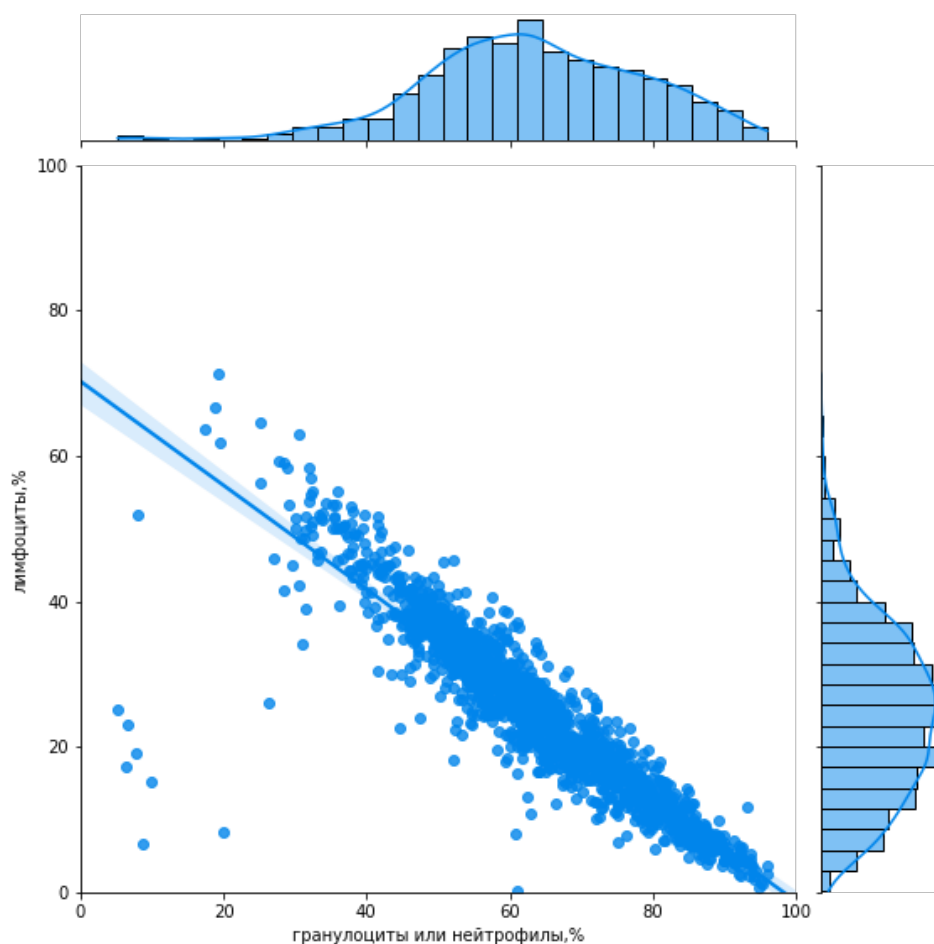


Рисунок 16 — Корреляционная взаимосвязь между относительным числом нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

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 ($p < 0,001$). 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. Уровень мочевой кислоты был достоверно выше у больных с ТЭО и составил 418 [264; 573] мкмоль/л, чем у пациентов группы сравнения - 323 [250; 426] мкмоль/л ($p=0,006$). Среднее значение глюкозы плазмы крови в I и II группах составило 6,08 [4,73; 8,18] и 5,10 [4,60; 5,90] ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Результаты биохимического анализа крови представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Показатели биохимического анализа крови в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	p-value
Альбумин, г/л	30,9 [26,2; 35,3]	39,0 [35,1; 41,7]	< 0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	10,4 [7,23; 15,6]	9,10 [7,10; 12,0]	0,004
Билирубин связанный, мкмоль/л	3,60 [2,13; 4,60]	2,50 [1,80; 3,40]	0,002
Мочевина, ммоль/л	8,40 [6,20; 12,9]	5,50 [4,30; 7,10]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	418 [264; 573]	323 [250; 426]	0,006
Креатинин, мкмоль/л	109 [87,5; 133]	92,5 [80,9; 106]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,08 [4,73; 8,18]	5,10 [4,60; 5,90]	<0,001
АСТ, Ед/л	41,5 [27,8; 69,0]	33,1 [25,0; 50,0]	0,002
АЛТ, Ед/л	29,0 [17,0; 52,0]	32,6 [21,0; 51,0]	0,068
ГГТП, Ед/л	73,0 [34,5; 153]	50,0 [27,0; 115]	0,325

В первые сутки пребывания в стационаре всем пациентам определялись плазменные концентрации маркеров воспаления: С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фибриногена (таблица 10).

Таблица 10 — 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. Увеличение

плазменных концентраций данных маркеров доказывает более выраженный воспалительный синдром.

На основании повышения плазменной концентрации С-реактивного белка была проведена оценка степени тяжести воспалительного синдрома: менее 25 мг/л – легкая степень тяжести, от 25 до 50 мг/л - умеренная степень тяжести, от 50 до 100 мг/л - средняя степень тяжести, более 100 мг/л - тяжелая степень. Было установлено, что легкая степень тяжести воспалительного синдрома была у 12 (9,45%) пациентов I группы и 570 (37,82%) пациентов II группы ($p < 0,001$), умеренная степень тяжести – у 10 (7,87%) и 266 (17,65%) ($p = 0,007$), средняя степень тяжести – у 26 (20,47%) и 294 (19,51%) ($p = 0,671$), тяжелая степень тяжести – у 73 (57,48%) и 369 (24,49%) ($p < 0,001$) пациентов I и II группы соответственно.

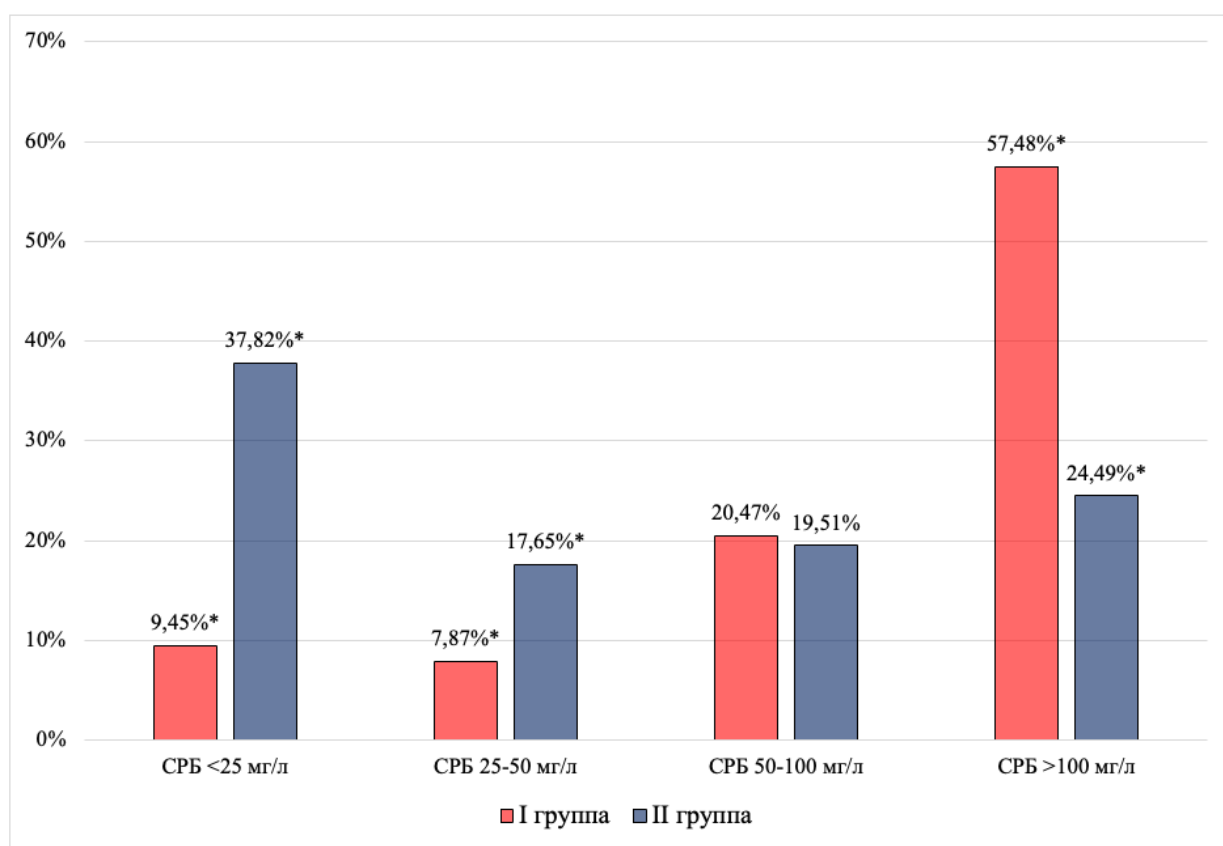


Рисунок 17 — Распределение пациентов по степени тяжести воспалительного синдрома. Примечание: * - статистически значимые различия

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 18).

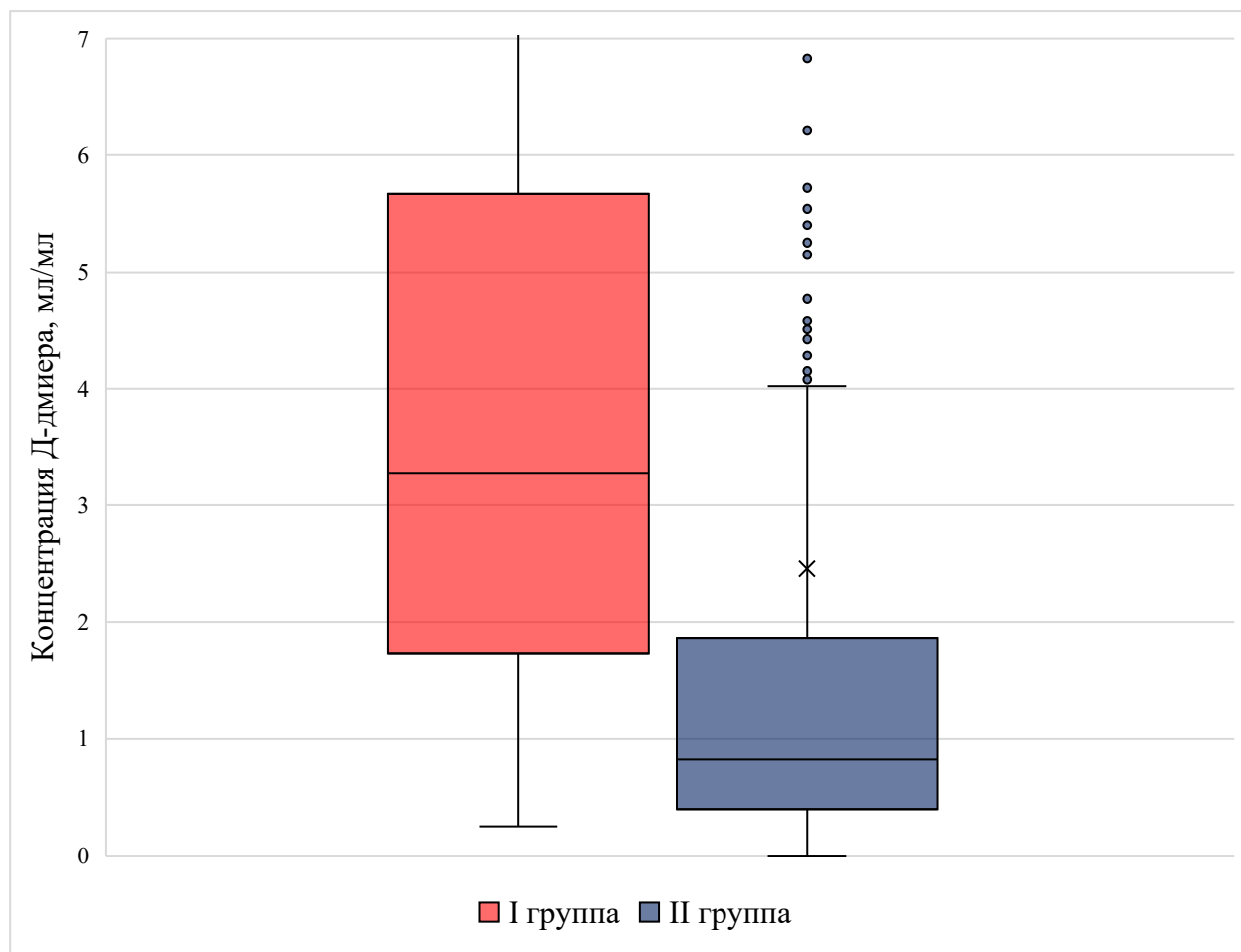


Рисунок 18 - Средние значения концентрации Д-димера в исследуемых группах

При проведении корреляционного анализа были установлены взаимосвязи между уровнем альбумина, маркерами воспаления и Д-димером (рисунок 19). 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 ($r = -0,19$, $p < 0,01$)

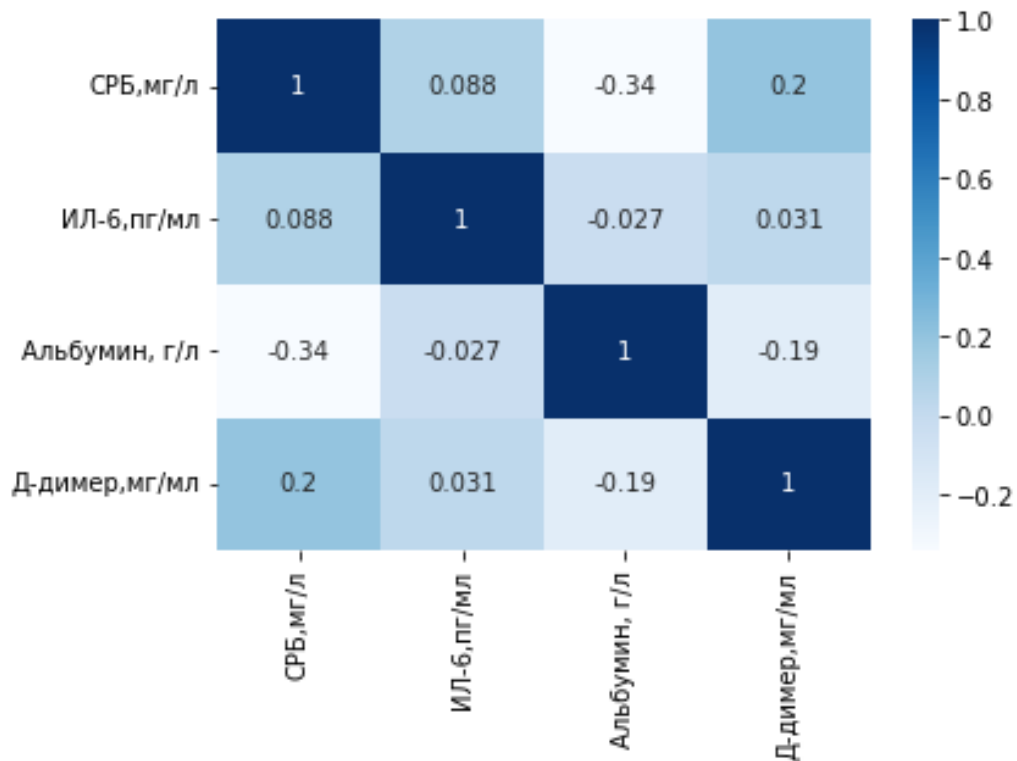


Рисунок 19 - Корреляционная матрица взаимосвязей между плазменными концентрациями альбумина, маркерами воспаления и Д-димером

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, $p < 0,001$), что представлено в таблице 11.

Таблица 11 — 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

Таким образом, 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 > 223 пг/мл являются независимыми предикторами развития ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

3.4. Значение эхокардиографии в оценке риска тромбоэмболии легочных артерий 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 12).

Таблица 12 — 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 определено пороговое значение СДЛА, составившее ≥ 32 мм.рт.ст., диагностированное с помощью трансторакальной эхокардиографии, проведенной в первый день госпитализации является независимым предиктором развития ТЭЛА. Чувствительность составила 75,16%, специфичность – 56,57%, AUC – 0,688. С помощью однофакторного регрессионного анализа было установлено, что повышение СДЛА ≥ 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 возросла 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 20). Чувствительность метода составила 60,6%, специфичность – 68,7%. Диагностическая эффективность – 66,7%. AUC = 0,688.

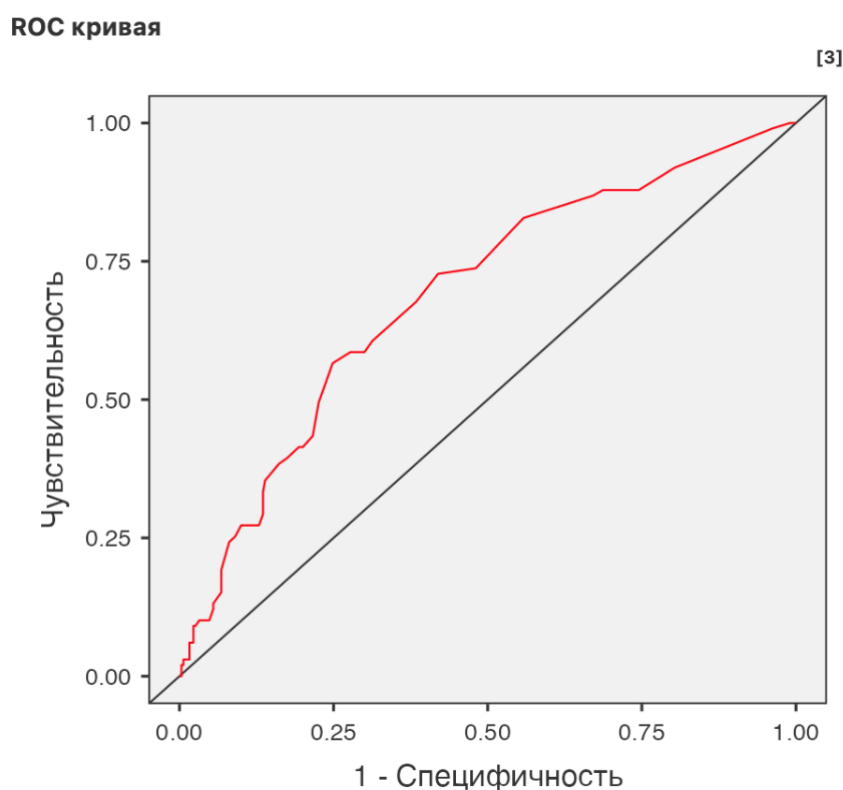


Рисунок 20 - ROC-кривая чувствительности и специфичности уравнения логистической регрессии СДЛА в оценке ТЭЛА у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Таким образом, увеличение СДЛА более 25 мм.рт.ст., измеренное при проведении эхокардиографии в первый день госпитализации, является независимым предиктором развития ТЭЛА у больных с COVID-19. С каждым последующим увеличением СДЛА на 1 мм. рт. ст. вероятность наличия у пациента ТЭЛА возрастает в 1,031 раза (ОШ: 1,031, 95% ДИ: 1,0135 – 1,048, $p < 0,001$). Выявленная зависимость описывается уравнением логистической регрессии $p = \frac{1}{(1+e^{-2,1438 + 0,0302 * \text{ХСДЛА}})} \times 100\%$, которое имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике ТЭЛА у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

3.5. Построение прогностической модели вероятности развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

3.5.1. Анализ количественных переменных

После построения и анализа корреляционной матрицы эмпирическим способом были исключены такие предикторы, как показатель абсолютного и относительного числа нейтрофилов, показатель относительного числа лимфоцитов, концентрация общего билирубина в плазме крови и толщина межжелудочковой перегородки, оцененная с помощью эхокардиографии.

В ходе проведения сравнительного анализа количественных переменных было установлено, что уровень АСТ, ГГТП, ферритина, значения КДР, КДО, УО, ЗСЛЖ и масса миокарда ЛЖ статистически значимо не отличались между группами, поэтому данные показатели были исключены из дальнейшего анализа.

3.5.2. Сравнительный анализ биномиальных переменных

При сравнительном анализе биномиальных переменных статистически значимые отличия были обнаружены между всеми выявленными предикторами.

3.5.3. Построение прогностической модели 1 с помощью метода Хосмера-Лемешоу

При использовании метода Хосмера-Лемешоу была создана прогностическая модель 1, включавшая в себя следующие предикторы: возраст старше 65 лет, объем поражения легочной ткани более 50%, сатурация кислорода на атмосферном воздухе на момент поступления в стационар менее 95%, уровень альбумина плазмы крови, наличие сахарного диабета 2-го типа (таблица 13).

Таблица 13 — Предикторы многофакторной прогностической модели 1 вероятности развития ТЭО у больных с COVID-19 (метод Хосмера-Лемешоу)

Предиктор	β	SE	Z	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст старше 65 лет	1,512	0,3885	3,892	4,536	2,118 - 9,713	< 0,001
Объем поражения легочной ткани более 50%	1,617	0,39	4,285	5,318	2,476 - 11,421	< 0,001
SpO ₂ < 95%	0,995	0,3698	2,689	2,704	1,310 - 5,582	0,007
Уровень альбумина плазмы крови	-0,126	0,0247	-5,088	0,882	0,840 - 0,926	< 0,001
Сахарный диабет 2-го типа	1,259	0,3688	3,412	3,520	1,709 - 7,253	< 0,001

Была вычислена статистически значимая ($p < 0,0001$) формула расчета вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19 - прогностическая модель 1.

Прогностическая модель 1 вероятности развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (метод Хосмера-Лемешоу)

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-0,183 + 1,512 \times X_{\text{возр}} + 1,671 \times X_{\text{КТ}} + 0,995 \times X_{\text{сатур}} - 0,126 \times X_{\text{альб}} + 1,259 \times X_{\text{СД}}})} \times 100\%,$$

где p - вероятность развития тромбоэмболических осложнений (%);

e – число Эйлера приблизительно равно 2,71828;

$X_{\text{возр}}$: 0 – возраст младше 65 лет, 1 – возраст старше 65 лет;

$X_{\text{кт}}$: 0 – объем поражения легочной ткани менее 50%, 1 – объем поражения легочной ткани более 50%;

$X_{\text{сатур}}$: 0 - сатурация на атмосферном воздухе > 95%, 1 - сатурация на атмосферном воздухе < 95%;

$X_{\text{альб}}$: уровень альбумина плазмы крови, (г/л);

$X_{\text{СД}}$: 0 - отсутствие сахарного диабета 2-го типа, 1 - наличие сахарного диабета 2-го типа

Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка R^2 прогностическая модель 1 определяет 35,5% дисперсии вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19, получающих лечение в стационаре.

Чувствительность прогностической модели 1 в оценке риска развития ТЭО при COVID-19 составила 80,3%, специфичность - 78,3%. Диагностическая эффективность прогностической модели 1 составила 79,9%, AUC - 0,881 (рисунок 21).

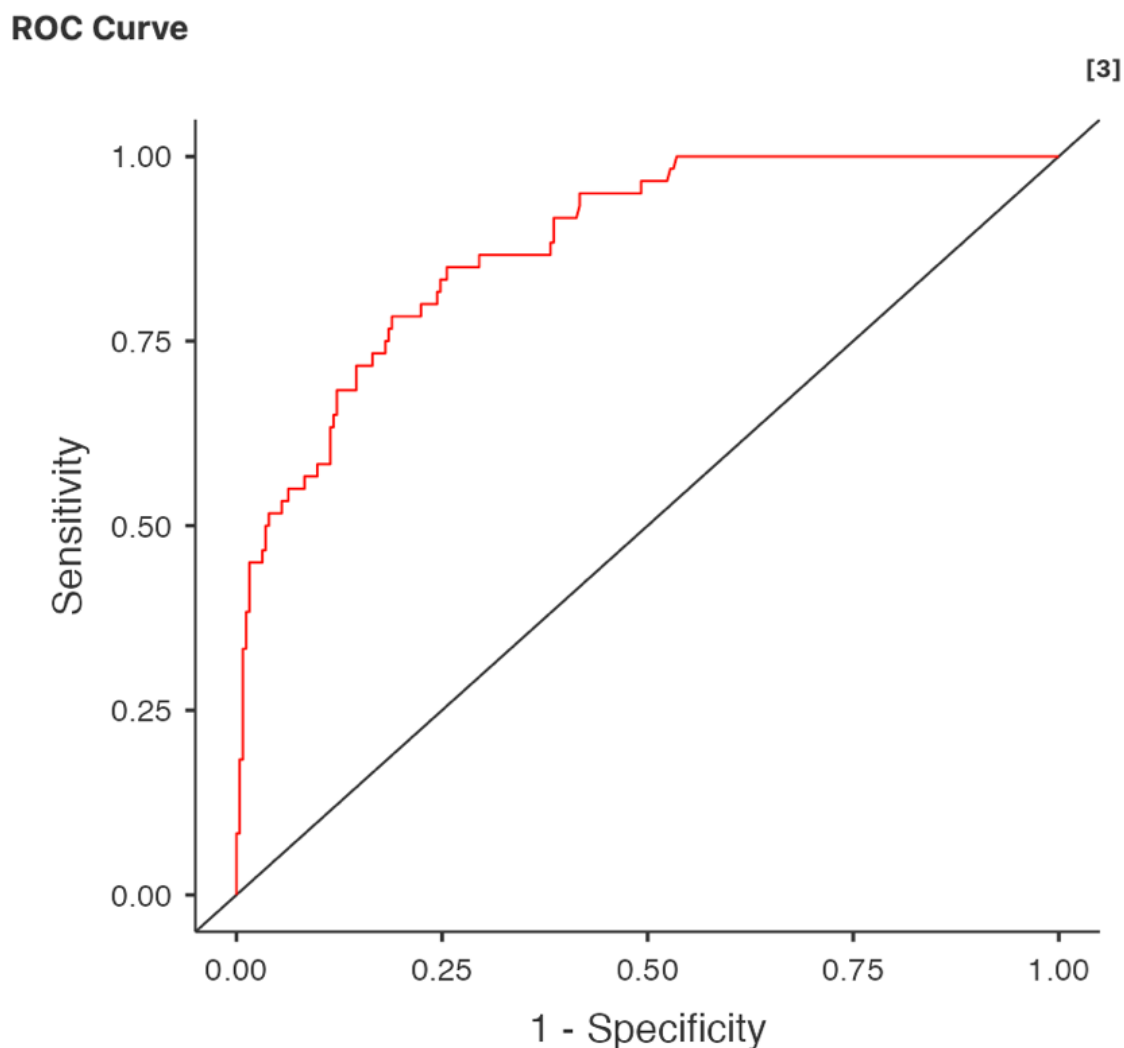


Рисунок 21 - ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностической модели 1 в оценке риска ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (метод Хосмера-Лемешоу)

3.5.4. Построение прогностической модели 2 с помощью алгоритма «случайный лес»

При применении алгоритма «случайный лес» были отобраны предикторы развития ТЭО у пациентов с COVID-19 и определена их относительная значимость (рисунок 22).

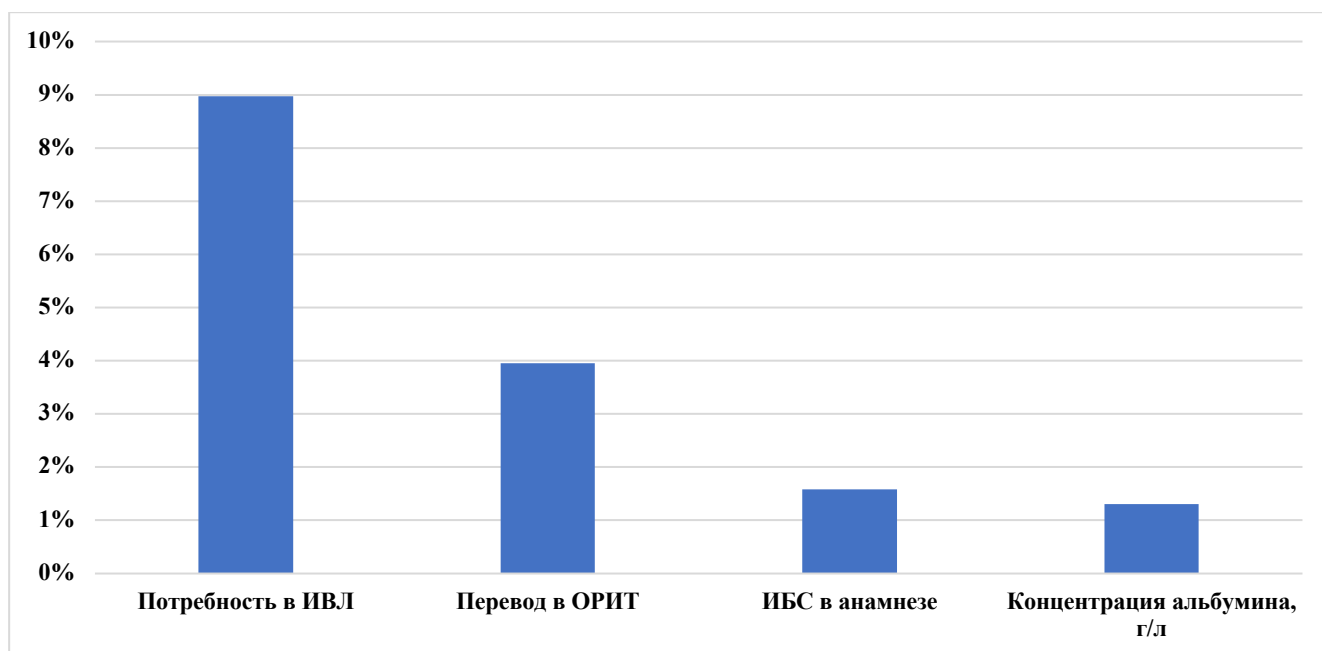


Рисунок 22 - Относительная значимость предикторов ТЭО, отобранных с помощью алгоритма «случайный лес»

Наиболее значимыми предикторами были: потребность в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ), перевод пациента в ОРИТ, наличие ИБС, уровень альбумина плазмы крови (таблица 14).

Таблица 14 — Предикторы многофакторной прогностической модели 2 вероятности развития ТЭО у больных с COVID-19 (алгоритм «случайный лес»)

Предиктор	β	SE	Z	ОШ	95% ДИ	p-value
Потребность в ИВЛ	3,2697	0,6544	8,40	26,3	12,26-56,42	<0,001
Перевод в ОРИТ	1,5754	0,3314	4,75	4,83	2,52-9,25	< 0,001
ИБС в анамнезе	2,5668	0,4002	6,41	13,02	5,94-28,54	< 0,001
Уровень альбумина плазмы крови	- 0,0811	0,0168	-4,82	0,92	0,89-0,95	< 0,001

При проведении многофакторной логистической регрессии была построена статистически значимая прогностическая модель 2 расчета вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19 ($p < 0,0001$).

Прогностическая модель 2 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);

Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка R^2 , модель определяет 63,2% дисперсии вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19. На основании проведенного ROC-анализа установлено, что чувствительность прогностической модели 2 составила 92,6%, специфичность – 81,5%. Диагностическая эффективность прогностической модели составила 82,3%, AUC - 0,958 (рисунок 23).

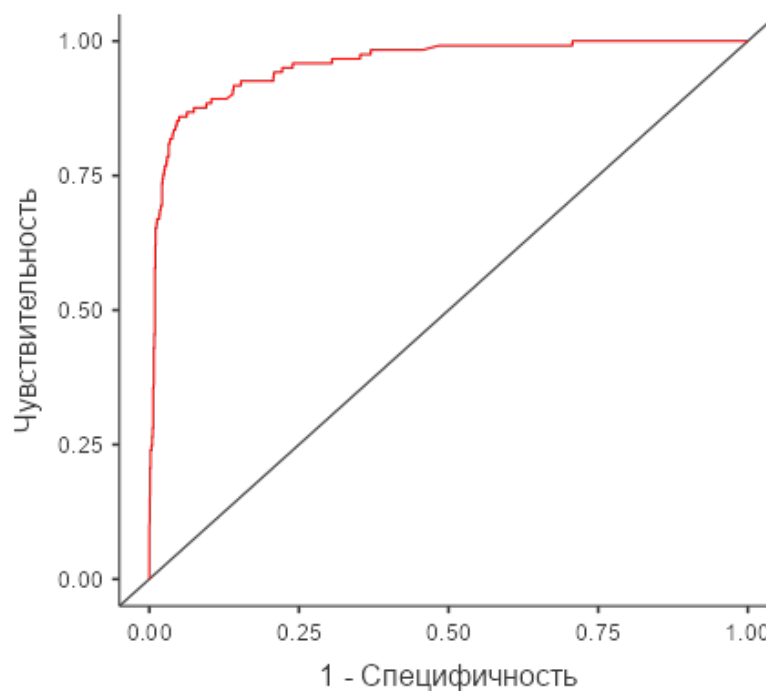


Рисунок 23 - ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностической модели 2 в оценке риска ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (алгоритм «случайный лес»)

3.5.5. Построение прогностической модели 3 с помощью алгоритма логистической регрессии

При применении алгоритма логистической регрессии были определены наиболее важные предикторы ТЭО у больных с COVID-19, представленные на рисунке 24.

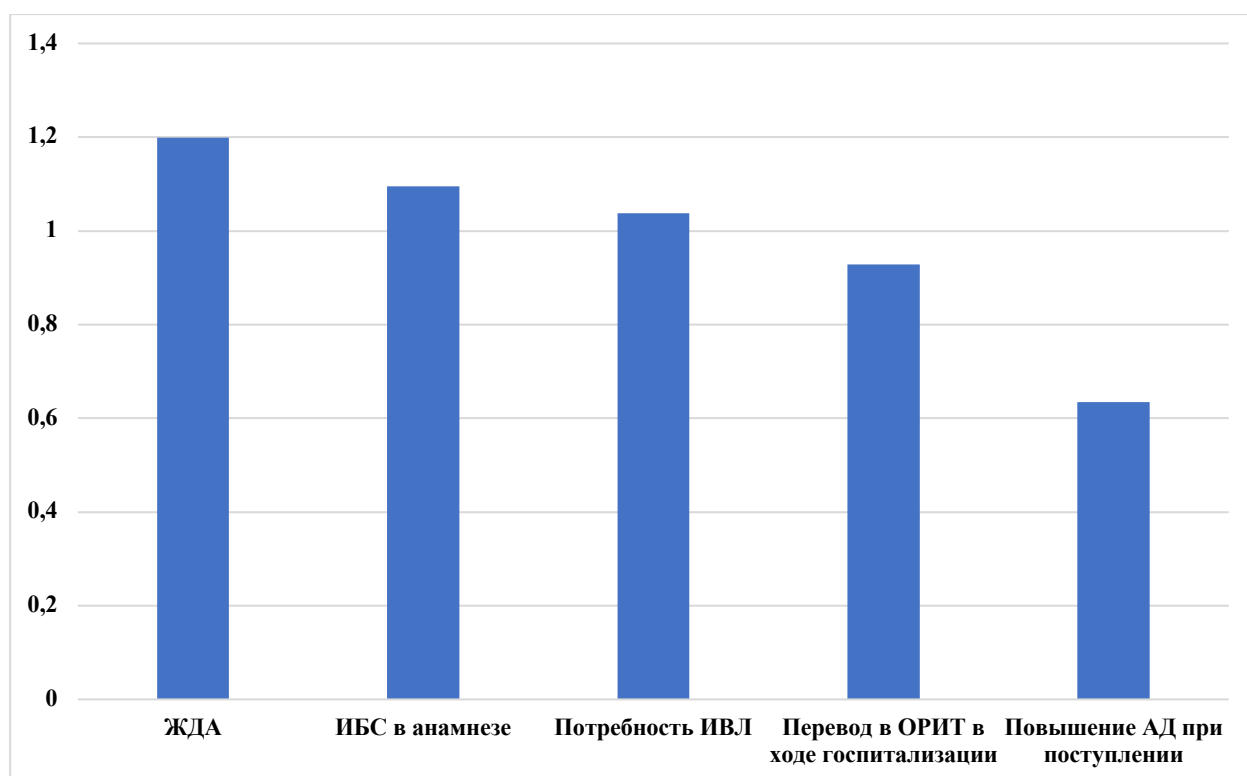


Рисунок 24 - Относительная значимость предикторов, рассчитанная с помощью алгоритма логистической регрессии

Наиболее значимыми предикторами были: наличие железодефицитной анемии (ЖДА), ИБС в анамнезе, перевод в ОРИТ, потребность в ИВЛ (таблица 15).

Таблица 15 — Предикторы многофакторной прогностической модели 3 (алгоритм логистической регрессии)

Предиктор	β	SE	Z	ОШ	95% ДИ	p-value
Диагностированная ЖДА	0,836	0,313	2,67	2,31	1,24885 – 4,2604	0,008

Продолжение Таблицы 15

ИБС в анамнезе	2,387	0,379	6,29	10,88532	5,17622 – 22,8913	< 0,001
Перевод в ОРИТ	1,693	0,317	5,34	5,43527	2,92097 – 10,1138	< 0,001
Потребность в ИВЛ	3,283	0,373	8,80	26,647	12,82832 – 55,3512	<0,001

На основе выявленных предикторов была построена статистически значимая прогностическая модель 3 многофакторной логистической регрессии ($p < 0,0001$).

Прогностическая модель 3 вероятности развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (алгоритм логистической регрессии)

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-5,312 + 0,836 \times \text{ХЖДА} + 2,387 \times \text{ХИБС} + 1,693 \times \text{ХОРИТ} + 3,283 \times \text{ХИВЛ}})} \times 100\%$$

где p - вероятность развития тромбоэмболических осложнений (%);

e – число Эйлера приблизительно равно 2,71828;

$\text{Х}_{\text{ЖДА}}$: 0 – отсутствие ЖДА, 1 – диагностированная ЖДА;

$\text{Х}_{\text{ИБС}}$: 0 – отсутствие ИБС, 1 – ИБС в анамнезе;

$\text{Х}_{\text{ОРИТ}}$: 0 – не было перевода в ОРИТ, 1 – перевод в ОРИТ;

$\text{Х}_{\text{ИВЛ}}$, где 0 – отсутствие потребности в ИВЛ, 1 – потребность в ИВЛ

Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка R^2 , модель определяет 61,5% дисперсии вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19. При проведении ROC-анализа было установлено, что чувствительность прогностической модели 3 составила 92%, специфичность – 83,5%, диагностическая эффективность - 91,3%, AUC - 0,946 (рисунок 25).

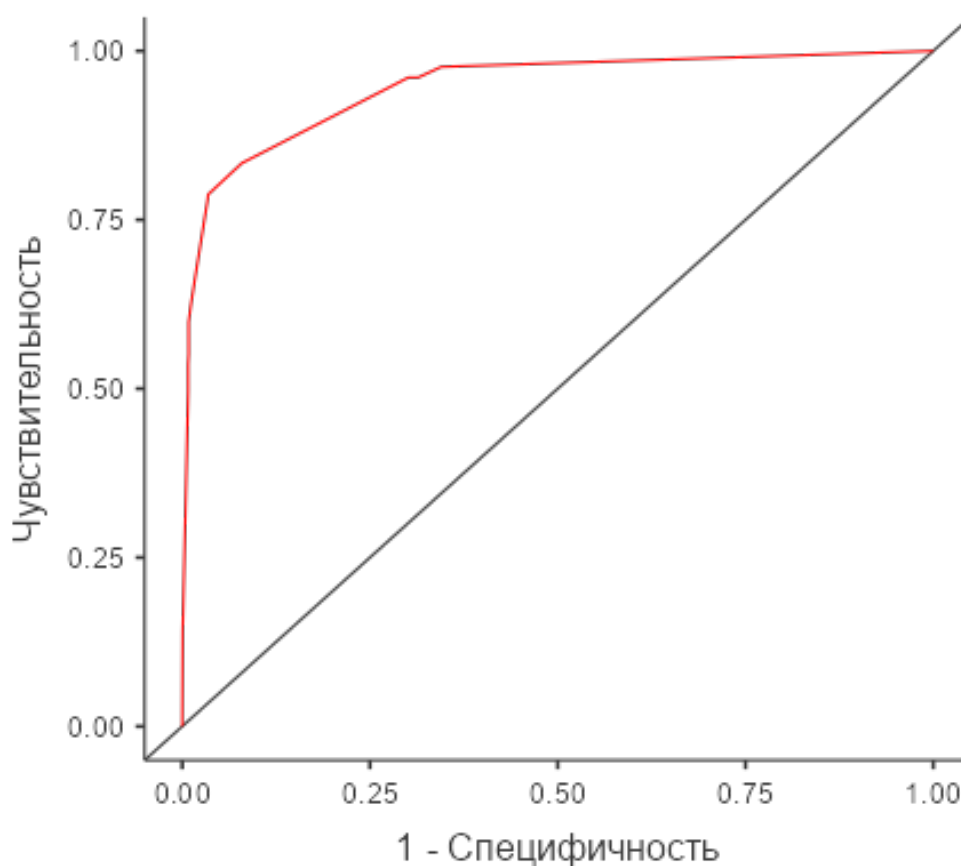


Рисунок 25 - ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностической модели 3 в оценке риска ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (алгоритм логистической регрессии)

3.5.6. Сравнение диагностической точности полученных прогностических моделей в оценке риска тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Основные характеристики каждой прогностической модели представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Основные характеристики разработанных прогностических моделей

Модель	AUC	AIC	Se	Sp	Диагностическая эффективность
Прогностическая модель 1	0,881	663	80,3%	78,3%	79,9%

Продолжение Таблицы 16

Прогностическая модель 2	0,958	378	92,6%	81,5%	82,3%
Прогностическая модель 3	0,946	413	92,0%	83,5%	91,3%

При сравнении чувствительности, специфичности каждой прогностической модели было выявлено, что наименьшее значение коэффициента Акаике (AIC) наблюдалось у прогностической модели 2, предикторы которой были отобраны с помощью алгоритма «случайный лес».

Таким образом, прогностическая модель 2, 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.

3.5.7. Определение порогового значения и валидация модели

При проведении статистического анализа прогностической модели 2 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 2 была выполнена методом десятикратной кросс-валидации (рисунок 26).

Фактический исход (из базы данных)	Прогнозируемый исход (расчет по формуле)		
	Да (1, P>L)	Нет (0, P<L)	
Да (1)	Истинно + (true positive, TP) 1148	ложно – (false negative, FN) 172	Чувствительность 87% «Истинно+» прогнозы Все положительные исходы
Нет (0)	ложно + (false positive, FP) 40	Истинно – (true negative TN) 274	Специфичность 87% «Истинно–» прогнозы Все отрицательные исходы
	Положительная прогностическая значимость 97% «Истинно+» прогнозы Все положительные прогнозы	Отрицательная прогностическая значимость NPV 61% «Истинно–» прогнозы Все отрицательные прогнозы	Диагностическая эффективность 87% Все истинные прогнозы Общее число исследуемых

Рисунок 26 - Матрица ошибок прогностической модели 2 для оценки риска ТЭО у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2

Для определения чувствительности и специфичности представленной логистической функции в оценке ТЭО при COVID-19 после валидации был выполнен ROC-анализ построен график ROC-кривой (рисунок 27). После валидации значение AUC составило 0,940, чувствительность – 87,0%, специфичность – 87,1%.

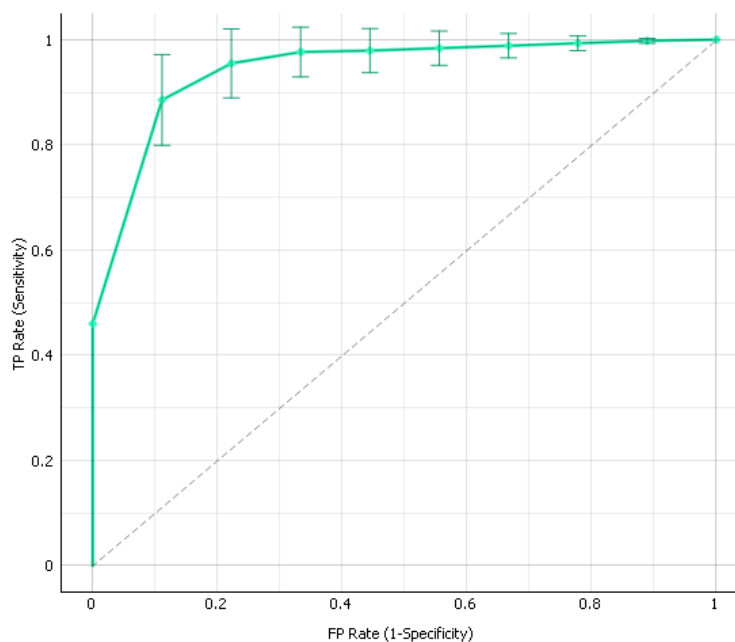


Рисунок 27 - Диагностическая эффективность прогностической модели 2 в оценке риска ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 после валидации

Таким образом, на основании проведенной валидации была доказана высокая диагностическая эффективность логистической функции

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

для оценки риска развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Значение $p \geq 15,9\%$ свидетельствует о высоком риске ТЭО (чувствительность – 87%, специфичность – 87%).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

До настоящего времени остаются предметом дискуссий вопрос какие именно факторы риска способствуют возникновению тромбоэмболических осложнений при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

В нашем исследовании было доказано, что одним из значимых предикторов развития ТЭО при COVID-19 является пожилой возраст: у больных старше 65 лет риск развития ТЭО увеличивался в 5,5 раз (ОШ: 5,5364, 95% ДИ: 3,7180 – 8,2441, $p < 0,001$), а каждое последующее увеличение возраста на 1 год повышало шансы развития ТЭО в 1,06 раза (ОШ: 1,06995, 95% ДИ: 1,06 - 1,08, $p < 0,0001$).

В исследовании Fülöp T. и соавт. (2019) было показано, что у пациентов пожилого возраста наблюдается изменение реактивности иммунной системы с повышением уровня провоспалительных медиаторов - ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α и усилением процессов перекисного окисления липидов [111]. Оксидативный стресс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что способствует запуску механизма коагуляции с последующим образованием тромбов [90]. Также с возрастом наблюдается более высокая активация тромбоцитов, которая способствует выраженному процессу тромбообразования и значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов [112].

В ретроспективном мультицентровом когортном исследовании CLOT-STUDY, включавшем 2894 пациента была доказана положительная ассоциация увеличения частоты встречаемости ТЭО в зависимости от возраста. Так, для пациентов возрастных групп моложе 19 лет и 20-39 лет частота встречаемости ТЭО составила 0,0% и 0,5%, в то же время в группах пациентов 40-59, 60-79, 80 лет и старше частота составила 2,2%, 2,7% и 1,5% соответственно [113].

Наиболее значимыми предикторам ТЭО при COVID-19 в нашей работе были заболевания сердечно-сосудистой системы: АГ, ИБС, ХСН. Наиболее важную роль в патогенезе ТЭО отводят высокой активности РААС и дисфункции эндотелия.

РААС играет важную роль в патогенезе COVID-19 в виду того, что одним из механизмов инфицирования вирусом SARS-CoV-2 опосредован рецептором РААС

– АПФ2. Подавление активности АПФ2 приводит к закономерному повышению концентрации ангиотензина II, который синтезируется в большом количестве эндотелиальными клетками сосудов легочной ткани. Помимо основной вазоконстрикторной функции, ангиотензин II способствует развитию гиперкоагуляционного состояния за счет повышения экспрессии тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена [114].

Установленные нами предикторы развития ТЭО являются не причиной, а следствием глубокой эндотелиальной дисфункции, следовательно пациенты I группы еще до инфицирования вирусом SARS-CoV-2 имели более высокую предрасположенность к развитию ТЭО. COVID-19 способствует усилению процессов эндотелиальной дисфункции и значительно повышает риск тромбообразования.

Одним из ключевых факторов, объединяющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, наблюдаемые у пациентов с ТЭО, включенных в исследование, является дисбаланс в РААС. Henry B. M. и соавт. (2020) доказали, что дисбаланс в РААС способствует развитию гиперреактивности тромбоцитов, гиперкоагуляции, гипофибринолизу, гиперактивации системы комплемента и приводит к коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 [115].

Eckholm M. и соавт. (2021) показали, что ангиотензин II напрямую влияет на систему гемостаза, способствуя образованию тромбина. Воспалительные реакции могут запустить процесс свертывания крови через несколько механизмов, таким образом взаимодействие между воспалением и гемостазом может объяснить протромботические состояния в воспалительной среде. Одним из основных посредников каскада свертывания крови при воспалительных состояниях является тканевой фактор. В нормальных условиях тканевой фактор не секретируется или находится в неактивном состоянии в эндотелиальных клетках, однако различные воспалительные сигналы, такие как цитокины, могут активировать высвобождение тканевого фактора из эндотелиальных клеток. Ангиотензин II может увеличивать экспрессию тканевого фактора в сосудах, а активация тромбоцитов циркулирующим ангиотензином II может играть важную роль в выработке

тромбина [116]. Основные механизмы тромбообразования при COVID-19 представлены на рисунке 28.



Рисунок 28 - Основные механизмы тромбообразования у пациентов с COVID-19

В проведенном нами исследовании было установлено, что большой объем поражения легких также является предиктором развития ТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Ряд исследователей считают, что поражение легочной паренхимы при COVID-19 взаимосвязано с выраженностью воспалительного процесса. Появляется все больше данных, подтверждающих важную роль эндотелиальных клеток в иницировании воспаления и развитии обширной легочной внутрисосудистой коагулопатии, которая часто встречается у пациентов с COVID-19 и ОРДС.

Известно, что не только диффузное альвеолярное повреждение, но и повреждение легочных сосудов является центральным патологическим признаком ОРДС. Нерегулируемое воспаление и прямое повреждение эндотелиальных клеток способствуют экспрессии факторов, инициирующих коагуляцию, на поверхности клеток. В то же время естественные антикоагулянтные механизмы, в том числе антитромбин, ингибитор пути тканевого фактора и система протеина С

подавляются, что способствует неконтролируемому свертыванию крови. De Sobelli F. и соавт. (2021) предполагают, что нарушение легочного кровообращения вызывает истощение тромбоцитов и фибриногена, что свидетельствует о локальном тромбозе в просвете легочной артерии [117].

Данный патофизиологический механизм согласуется с результатами нашего исследования. Нами было установлено, что количество тромбоцитов в группе пациентов с ТЭО было значимо ниже, а плазменная концентрация фибриногена была достоверно выше у пациентов I и II группы соответственно.

В исследовании Mueller-Peltzer К и соавт. (2020) проанализировали результаты КТ органов грудной клетки, выполненных 22 пациентам с COVID-19. Авторы обнаружили, что все выявленные тромбы были локализованы в зоне «матового стекла». Можно предположить, что обнаруженные тромбы в сосудах легких были образованы локально, а не были следствием эмболии [118].

В нашем исследовании было показано, что снижение SpO₂ на атмосферном воздухе при поступлении в стационар является статистически значимым предиктором развития тромбоэмболических осложнений и имела обратную взаимосвязь с объемом поражения легочной паренхимы (рисунок 29).

Гипоксемия, наблюдаемая в группе пациентов с ТЭО, является следствием более тяжелого поражения легких, которая способствует запуску механизма тромбообразования за счет усиления синтеза гипоксия-индуцированного фактора, который возникает вследствие снижения парциального давления кислорода и оказывает повреждающее действие на клетки эндотелия, тем самым сдвигая коагуляционный баланс в сторону прокоагуляции.

В исследовании Won T. и соавт. (2022) по данным аутопсии легких было продемонстрировано, что гипоксия может вызвать повреждение эндотелиальных клеток в легких, что приводит к снижению уровня тромбомодулина – белка, находящегося на поверхности эндотелиальных клеток, который играет важную роль в гемостазе. Снижение концентрации тромбомодулина способствует образованию ТЭО в сосудах легких, что приводит к развитию осложненного течения COVID-19 [119].

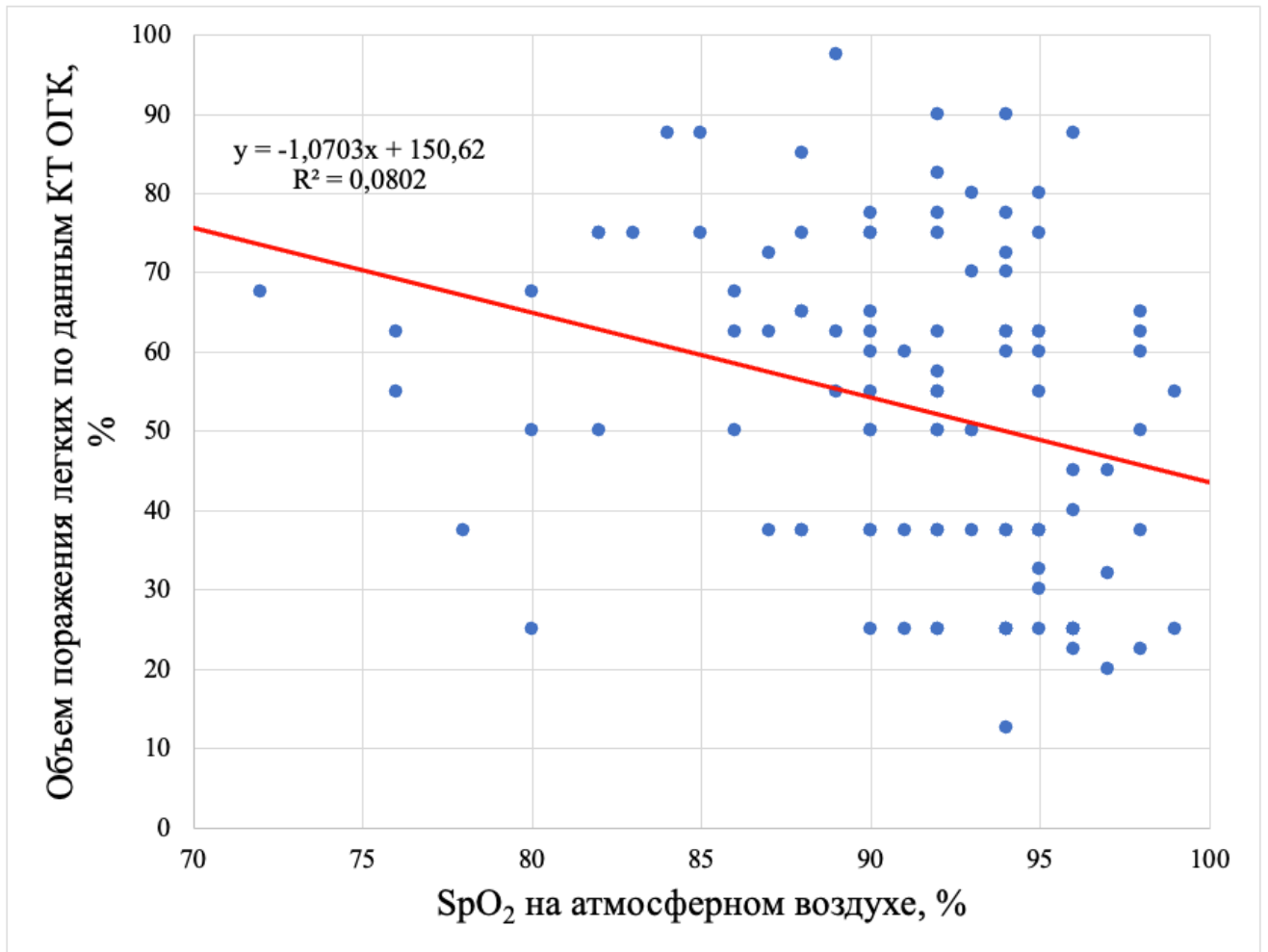


Рисунок 29 - Взаимосвязь объема поражения легких по данным КТ ОГК и SpO₂ на атмосферном воздухе

При анализе лабораторных показателей в группе пациентов с ТЭО было выявлено достоверное снижение гемоглобина, что может быть вызвано тяжелым воспалительным синдромом или повышенным гемолизом. На гемолитических характер снижения уровня гемоглобина может указывать тот факт, что в группе пациентов с ТЭО концентрация билирубина была статистически значимо выше, по сравнению с пациентами без тромбоэмболических событий.

При анализе результатов биохимического анализа крови нами было установлено, что в группе пациентов с ТЭО концентрация мочевой кислоты была статистически значимо выше – 418 [264; 573] мкмоль/л, чем у больных группы сравнения - 323 [250;426] ($p = 0,006$). Известно, что повышение уровня мочевой кислоты ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции, усилением процессов воспаления, а также развитием протромботического статуса [120].

Основными механизмами повреждающего действия повышенной концентрации мочевой кислоты является закономерное увеличение продукции АФК, стимулированное ксантинооксидазой [121]. В ряде работ было продемонстрировано, что экспрессия ксантинооксидазы увеличивается при воздействии различных респираторных РНК-содержащих вирусов, включая вирус SARS-CoV-2 [122].

В группе пациентов с ТЭО показатели системного воспаления были достоверно выше, чем в группе сравнения. У пациентов I группы концентрация ИЛ-6 составила 176 [52,9; 471] пг/мл, у больных II группы - 39,4 [11,0; 107] пг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 30).

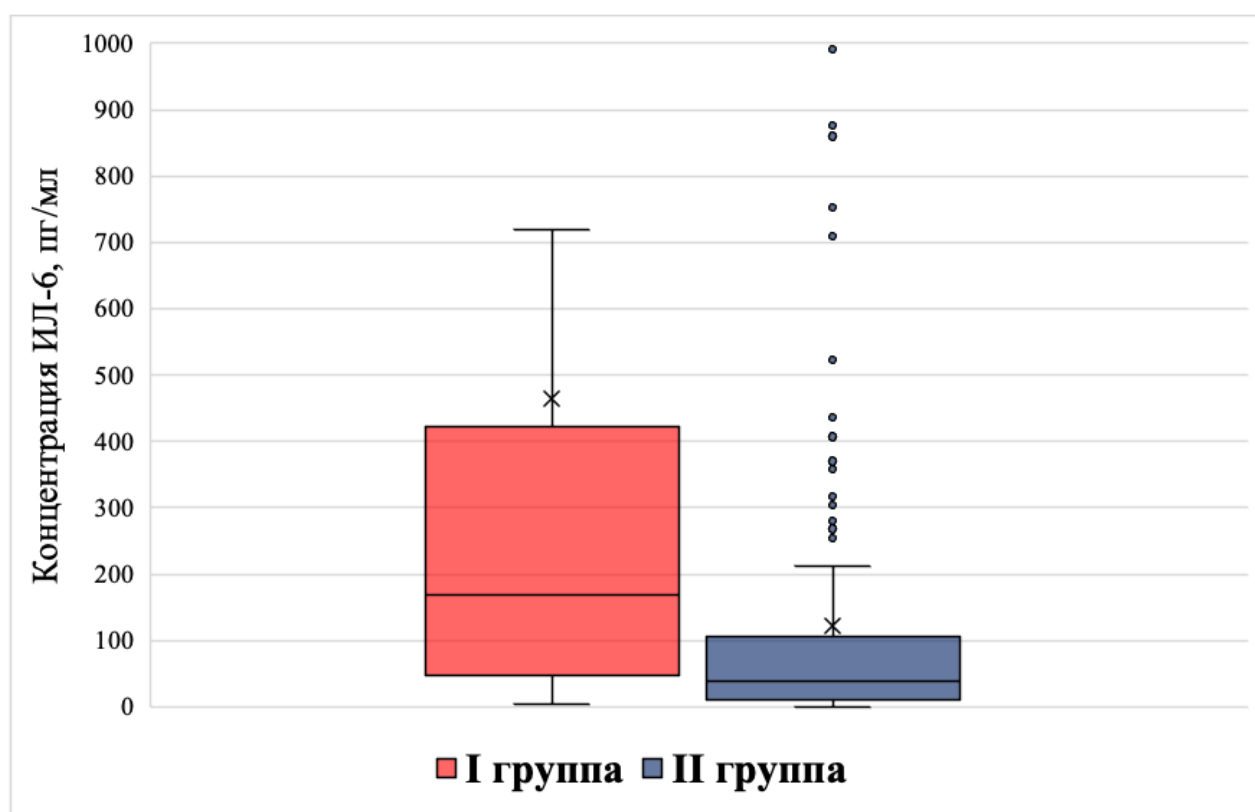


Рисунок 30 - Концентрация ИЛ-6 в исследуемых группах

В ряде работ была показана взаимосвязь между низким уровнем плазменного альбумина с повышенным риском развития ТЭО. Нами было доказано, что гипоальбуминемия ассоциирована с развитием тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.

В исследовании Huang J. и соавт. (2020) показано статистически значимое отличие между концентрацией альбумина в группах выживших и умерших (37.6 ± 6.2 г/л и 30.5 ± 4.0 г/л, $p < 0.001$). Концентрация альбумина в плазме отрицательно коррелировала с количеством лейкоцитов ($r = -0,149$, $p = 0,01$) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ($r = -0,298$, $p < 0,001$). При проведении многофакторного анализа было показано, что гипоальбуминемия повышала вероятность летального исхода в 6 раз (ОШ: 6,394, 95% ДИ: 1,315 – 31,092) [123].

В другом исследовании Violi F. и соавт. (2020) было обнаружено, что пациенты с COVID-19 и уровнем альбумина меньше 35 г/л характеризовались повышенными концентрациями креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка и D-димера. В группе пациентов с гипоальбуминемией доля пациентов с уровнем D-димера, превышающим верхнюю границу нормы в 4 раза, составила 66%, против 31% в группе пациентов с концентрацией альбумина выше 35 г/л [97].

В 70-ых года прошлого века экспериментально было показано, что альбумин обладает гепариноподобной активностью, известны противовоспалительные свойства альбумина [124]. В нашем исследовании была обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией альбумина и концентрациями провоспалительных цитокинов (рисунок 31).

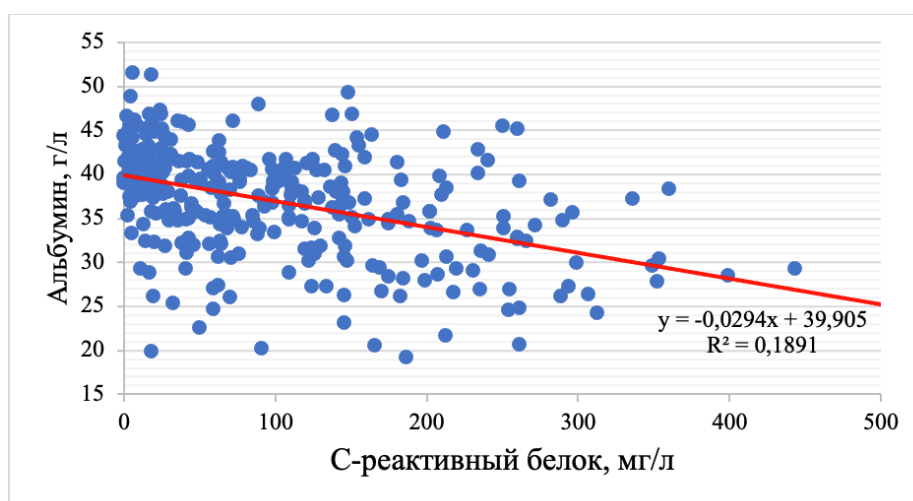


Рисунок 31 - Взаимосвязь концентрации альбумина и С-реактивного белка

Снижение концентрации плазменного уровня альбумина у пациентов с COVID-19 имеет многофакторную природу. У пациентов с COVID-19 часто наблюдается ССВО, который характеризуется утечкой сывороточного альбумина из кровеносных сосудов в межклеточное пространство из-за увеличенной проницаемости капилляров. Это приводит к снижению концентрации сывороточного альбумина в плазме крови [125].

Wu M.A. и соавт. (2021) предположили, что снижение концентрации альбумина у пациентов с COVID-19 может быть связано с его «выходом» в капиллярах легких. Для проверки этой гипотезы авторы провели исследование, в которое было включено 174 пациента с верифицированным диагнозом COVID-19: 92 пациента были госпитализированы в инфекционные терапевтические отделения, 82 – в ОРИТ. У пациентов ОРИТ были проанализированы концентрации общего белка, альбумина, ИЛ-8 и ИЛ-10 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Кроме того, у пациентов с COVID-19 было проведено 10 аутопсийных исследований легких, которые сравнивались с данными контрольной группы (пациенты с бактериальным генезом ОРДС и ОРДС, ассоциированный с вирусом H1N1). У пациентов из ОРИТ уровень сывороточного альбумина был статистически значимо ниже, чем у пациентов терапевтического отделения (20 [18; 23] г/л и 28 [24; 33] г/л соответственно, $p < 0,001$). По данным электронной микроскопии легочной ткани было обнаружено, что в 8 из 10 случаев определялось разрыхление соединительно-тканых комплексов, а также вирусное инфицирование альвеолоцитов 2-го типа и эндотелиальных клеток [126].

Среди лабораторных предикторов ТЭО у пациентов с COVID-19 наиболее высокое значение имеет повышение провоспалительных цитокинов и снижение уровня альбумина плазмы крови.

Среди инструментальных методов исследования наиболее простым общедоступным методом диагностики сердечно-сосудистых изменений является Эхо-КГ [127].

В мета-анализе Barberato S. H. и соавт. (2022) было продемонстрировано, что по данным трансторакальной Эхо-КГ систолическая дисфункция левого желудочка

встречалась у 25% пациентов с COVID-19 (95% ДИ: 19% - 31%; $I^2 = 93\%$), патологические изменения глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка - у 34% больных (95% ДИ: 23% - 45%; $I^2 = 90\%$), систолическая дисфункция правого желудочка - у 17% (95% ДИ: 13 - 21; $I^2 = 90\%$), выпот в полость перикарда - у 17% (95% ДИ: 9 - 26; $I^2 = 97\%$), легочная гипертензия - у 23% (95% ДИ: 15 - 33, $I^2 = 96\%$) пациентов [128].

Важным преимуществом применения трансторакальной Эхо-КГ связано с возможностью проведения прикроватной диагностики, что особенно важно для пациентов с тяжелым течением COVID-19 [129].

В ретроспективном исследовании 110 пациентов Голухова Е. З. и соавт. (2020) оценили предикторное значение трансторакальной Эхо-КГ в оценке риска летального исхода у пациентов с COVID-19. Было показано, что увеличение рСДЛА на 1 мм. рт. ст. сопровождалось увеличением рисков летального исхода на 8,6%, объема ПП на 1 мл/м² - на 5,8%. В то же время, увеличение показателя глобальной продольной деформации правого желудочка на 1% сопровождалось снижением рисков неблагоприятного исхода на 13,4% [130].

Нами было показано, что группа пациентов с ТЭО характеризовалась статистически значимо более низкой ФВ ЛЖ - 53 [42,0; 59,0]% против 61,0 [53,3; 62,0]% у пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). В то же время СДЛА в I группе составило 34,0 [26,0; 46,5] мм. рт. ст. и было достоверно выше по сравнению с пациентами II группы - 26,0 [22,0; 32,0] мм. рт. ст. ($p < 0,001$). Также нами было установлено, что увеличение СДЛА на 1 мм. рт. ст. повышало вероятность развития ТЭО в 1,031 раза (ОШ: 1,031, 95% ДИ: 1,0135 – 1,048, $p < 0,001$).

В ретроспективном обсервационном когортном исследовании пациентов с COVID-19 было показано, что в 41% случаев была диагностирована дилатация правого желудочка (ПЖ) и в 27% была нарушена систолическая функция ПЖ (20%) [131].

В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании Scudiero F. и соавт (2021), включавшем 224 пациента, увеличение СДЛА было ассоциировано с наличием у пациента ТЭЛА (ОР: 1.12; 95% ДИ: 1.03–1.23; $p = 0.008$) [132].

Показатели Эхо-КГ в совокупности с лабораторными методами исследования могут увеличивать диагностическую точность высокого риска ТЭО при COVID-19. Satoskar M. A. и соавт. (2022) провели поперечное исследование 302 пациентов, поступивших в больницу Джона Хопкинса в период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. с подтвержденным COVID-19. Целью исследования было построение моделей прогнозирования ТЭЛА с использованием логистической регрессии. Для построения модели использовались данные клинических, лабораторных и визуализирующих методов обследования. На основании проведенного исследования авторы показали, что дисфункция правого желудочка в сочетании с более высоким пороговым значением Д-димера также повышением концентрации тропонина увеличивают эффективность модели в отношении диагностики ТЭЛА (AUC– 0,77) [133].

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, ТЭО у пациентов с COVID-19 носит многофакторный характер. Нами было установлено, что на развитие ТЭО оказывали влияние сопутствующая коморбидная патология, тяжелая степень поражения паренхимы легких, гипоксия, увеличение показателей провоспалительных маркеров, снижение концентрации альбумина. Разработанная в ходе исследования прогностическая модель может быть использована в клинической практике для прогнозирования вероятности развития ТЭО у пациентов с COVID-19. Оценка клинического статуса пациента и выявление предикторов развития ТЭО позволяет обсуждать специфические подходы к лечению больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, что согласуется с современными представлениями о персонализированной медицине.

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 использовать комплексное обследование пациентов, включающее определение концентрации С-реактивного белка, ИЛ-6, сатурации кислорода на воздухе (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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

СДЛА – систолическое давление легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФНО – фактор некроза опухоли

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКГ - эхокардиография

АIC – информационный критерий Акаике

НIF – гипоксия-индуцированный фактор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Предикторы тромботических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / С.С. Петриков, А.А. Иванников, А.И. Тарзиманова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 17. – С.7–14.
2. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18 – № 4. – P. 844–847.
3. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients / J. Helms, F. Severac, H. Merdji, [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46 – № 7 – P. 1502–1503.
4. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang, [et al.]// JAMA Neurology. – 2020. – Vol. 77 – № 6. – P. 683.
5. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen, [et al.] // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5 – № 7. – P. 802.
6. Влияние терапии Спиринолактоном на активность системы матриксных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина., И.И. Шведов, Е.Е. Быкова, А.А. Иванников, С.С. Ханакян, А.М. Альмяшева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21 – № 10. – С.3431.
7. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment / A. Gąsecka, J.A. Borovac, R.A. Guerreiro, [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2021. – Vol. 35 – № 2. – P. 215–229.
8. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина, И.Ж. Лория, А.Е. Покровская, Е.Е. Быкова, А.А. Иванников, И.И. Шведов, Д.Д. Ванина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27 – № 7 – С.5095.

9. Cheng, N. M COVID-19 related thrombosis: A mini-review / N. M Cheng, Y. C. Chan, S. W. Cheng // *Phlebology*. – 2022. – Vol. 37 - № 5. – P. 326-337.
10. Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзимова [и др.] // *Терапевтический Архив*. – 2023. – Т. 95 – № 7 – С.548–553.
11. Сравнительная эффективность Ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19 / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.И. Тарзимова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21 – № 7. – С.70-78.
12. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study / A. Alonso-Fernández, N. Toledo-Pons, B.G. Cosío, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15 – № 8. – P.e0238216.
13. Incidence of deep vein thrombosis through an ultrasound surveillance protocol in patients with COVID-19 pneumonia in non-ICU setting: A multicenter prospective study / F. Pieralli, F. Pomero, Giampieri, R. Marcucci, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16 – № 5. – P.e0251966.
14. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T.F. van Haaps, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18 – № 8. – P.1995–2002.
15. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. / L. Roncon, M. Zuin, S. Barco, [et al.]// *European Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 82 – P.29–37.
16. Buso, G. Acute splanchnic vein thrombosis in patients with COVID-19: A systematic review / G. Buso, C. Becchetti, A. Berzigotti // *Digestive and Liver Disease*. – 2021. – Vol. 53 – № 8. – P.937–949.
17. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study / A. Shah, K. Donovan, A. McHugh, [et al.]// *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24 – № 1. – P.561.
18. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health

System / S. Bilaloglu, Y. Aphinyanaphongs, S. Jones, [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324 – № 8. – P.799.

19. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients / E. Cantador, A. Núñez, P. Sobrino, [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2020. – Vol. 50 – № 3. – P.543–547.

20. Тактика лечения острой артериальной непроходимости конечностей у больных с коронавирусом COVID-19 / Р.С. Камолов, А.Д. Гайбов, К.А. Абдусаламов, А.Ш. Шахсаворбеков, А.Х. Шайманов, Н.К. Авгонов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21 – № 1. – С.112–117.

21. A COVID-19 Patient with Simultaneous Renal Infarct, Splenic Infarct and Aortic Thrombosis during the Severe Disease / G. Mavraganis, S. Ioannou, A. Kallianos, [et al.] // Healthcare. – 2022. – Vol. 10 – № 1. – P.150.

22. Bilateral Renal Artery Thrombosis in a Patient With COVID-19 / O. El Shamy, N. Munoz-Casablanca, S. Coca, [et al.] // Kidney Medicine. – 2021. – Vol. 3 – № 1. – P.116–119.

23. Патологическая анатомия COVID-19 : Атлас / О. В. Зайратьянц, М. В. Самсонова, Л. М. Михалева, А. Л. Черняев, О. Д. Мишнев, Н. М. Крупнов, Д. В. Калинин ; под редакцией. О. В. Зайратьянца. – Москва : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с., ил. - Текст : непосредственный

24. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181 – № 2. – P.271- 280.

25. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9 / M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas, [et al.] // Circulation Research. – 2000. – Vol. 87 – № 5. - P. e1-e9

26. The emerging role of ACE2 in physiology and disease / I. Hamming, M. Cooper, B. Haagmans, [et al.] // The Journal of Pathology. – 2007. – Vol. 212 – № 1. – P.1–11.

27. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 / W. Ni, X. Yang, D. Yang, [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24 – № 1 – P.422.

28. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor / Y.

Li, W. Zhou, L. Yang, [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2020. – Vol. 157 – P.104833.

29. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: Предикторы развития неблагоприятного прогноза / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2022. – Т. 17 – № 6. – С.825–830.

30. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: Коррекция изменений сократительной функции миокарда / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2022. – Т. 18 – № 2. – С.170–175.

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

32. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis / I. Hamming, W. Timens, M. Bulthuis, [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 203 – № 2. – P.631–637.

33. Dual pathway for angiotensin II formation in human internal mammary arteries: Dual pathway for angiotensin II formation / A.A. Voors, Y.M. Pinto, H. Buikema, [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 1998. – Vol. 125 – № 5. – P.1028–1032.

34. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology / S.J. Forrester, G.W. Booz, C.D. Sigmund, [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98 – № 3. – P.1627–1738.

35. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019 / F. Sanchis-Gomar, C.J. Lavie, C. Perez-Quilis, [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2020. – Vol. 95 – № 6. – P.1222–1230.

36. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches / Y. Jin, W. Ji, H. Yang, [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – Vol. 5 – № 1. – P.293.

37. Ferrario, C.M. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1–7) in regulation of cardiovascular function / C.M. Ferrario, A.J. Trask, J.A. Jessup // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2005. – Vol. 289 – № 6. – P.H2281–H2290.
38. Tikellis, C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease / C. Tikellis, M.C. Thomas // *International Journal of Peptides*. – 2012. – Vol. 2012 – P.1–8.
39. Dysregulation of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 and Renin-Angiotensin Peptides in SARS-CoV-2 Mediated Mortality and End-Organ Injuries / K. Wang, M. Gheblawi, A. Nikhanj, [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79 – № 2 – P.365–378.
40. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, [et al.] // *Science China Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63 – № 3 – P.364–374.
41. Celi, A. Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension / A. Celi, S. Cianchetti, G. Dell’Omo, R. Pedrinelli // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2010. – Vol. 8 – № 12. – P.1723–1729.
42. ADP Platelet Hyperreactivity Predicts Cardiovascular Disease in the FHS (Framingham Heart Study) / M.K. Puurunen, S. Hwang, M.G. Larson, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7 – № 5 – P.e008522.
43. Gando, S. Thromboplasminflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies / S. Gando, T. Wada // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12 – P.649122.
44. Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения / О.О. Шахматова, Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова [и др.] // *Атеротромбоз*. – 2021. – Т. 11 – № 1. – С.6–24.
45. Литвицкий, П.Ф. Гипоксия / П.Ф. Литвицкий // *Вопросы современной педиатрии*. – 2016. – Т. 15 – № 1. – С.45–58.
46. Первичная и вторичная тканевая гипоксия: этиология и патогенез, формирование приспособительных реакций / Б.Л. Белкин, Н.А. Малахова, А.В.

- Масалова [и др.] // Вестник Аграрной Науки. – 2021. – Т. 6 – № 93. – С.21–24.
47. Sadia, K. Therapeutic Role of Sirtuins Targeting Unfolded Protein Response, Coagulation, and Inflammation in Hypoxia-Induced Thrombosis / K. Sadia, M.Z. Ashraf, A. Mishra // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12 – P.733453.
48. Gupta, N. The stimulation of thrombosis by hypoxia / N. Gupta, Y.Y. Zhao, C.E. Evans // *Thrombosis Research*. – 2019. – Vol. 181 – P.77–83.
49. Thachil, J. Hypoxia—An overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients / J. Thachil // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18 – № 11. – P.3109–3110.
50. The effect of normobaric hypoxic exposure on coagulation as measured by thromboelastography / J. Coppel, E. Gilbert-Kawai, T. Bottomley, J. Sugarman, D. Martin // *Thrombosis Research*. – 2019. – Vol. 184 – P.105–109.
51. Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, Ю.А. Бондарчук, О.В. Алексеева, В.И. Киселев // *Вестник сибирской медицины*. – 2007. – Т. 6 – № 1. – С.67–72.
52. Impact of respiratory symptoms and oxygen saturation on the risk of incident venous thromboembolism—the Tromsø study / T. Børvik, L.H. Evensen, V.M. Morelli, [et al.] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 4 – № 2 – P.255–262.
53. Evans, C.E. Hypoxia and HIF activation as a possible link between sepsis and thrombosis / C.E. Evans // *Thrombosis Journal*. – 2019. – Vol. 17 – № 1 – P.16.
54. The influence of hypoxia on platelet function and plasmatic coagulation during systemic inflammation in humans *in vivo* / D. Kiers, R.N. Tunjungputri, R. Borkus, [et al.] // *Platelets*. – 2019. – Vol. 30 – № 7. – P.927–930.
55. Incidence, risk factors, and thrombotic load of pulmonary embolism in patients hospitalized for COVID-19 infection / A. García-Ortega, G. Oscullo, P. Calvillo, [et al.] // *Journal of Infection*. – 2021. – Vol. 82 – № 2. – P.261–269.
56. Incidence and Outcomes of Pulmonary Embolism among Hospitalized COVID-19 Patients / O.I. Badr, H. Alwafi, W.A. Elrefaey, [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18 – № 14. – P.7645.

57. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome / L. Zhang, X. Feng, D. Zhang, [et al.]// *Circulation*. – 2020. – Vol. 142 – № 2. – P.114–128.
58. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром / А.А. Иванников, А.Н. Эсауленко, М.К. Васильченко [и др.]// *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. – 2021. – Т. 10 – № 2. – С.248–258.
59. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19—Brief Report / S. Nagashima, M.C. Mendes, A.P. Camargo Martins, [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40 – № 10. – P.2404–2407.
60. Спонтанная гематома правой большой поясничной мышцы, геморрагический васкулит, множественные артериальные тромбозы на фоне COVID-19 / А.Н. Казанцев, А.С. Жарова, К.П. Черных [и др.] // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. – 2022. – Т. 11 – № 1. – С.191–198.
61. Pulmonary Endothelial Dysfunction and Thrombotic Complications in Patients with COVID-19 / C. Rodríguez, N. Luque, I. Blanco, [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 64 – № 4 – P.407–415.
62. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры / Е.А. Стрельникова, И.Ю. Трушкина, Н.В. Суров [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2019. – Т. 7 – № 3. – С.450–465.
63. Эндотелий: про- и антитромбогенная активность стенки сосудов. Современное состояние вопроса / А.С. Паневина, Н.И. Стуклов, А.И. Давыдов [и др.]// *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21 – № 2. – С.100–106.
64. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? / S. Del Turco, A. Vianello, R. Ragusa, [et al.]// *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 196 – P.143–151.
65. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel, [et al.]// *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383 – № 2 – P.120–128.
66. 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 / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold, [et al.]// *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77 – № 2 – P.198–209.
67. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 / A.B. Pine, M.L. Meizlish, G. Goshua, [et al.] // *Pulmonary Circulation* – 2020. – Vol. 10 – № 4 – P.1–4.
68. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx in Experimental Sepsis / A. Wiesinger, W. Peters, D. Chappell, [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 – № 11 – P.e80905.
69. Structural Behavior of the Endothelial Glycocalyx Is Associated With Pathophysiologic Status in Septic Mice: An Integrated Approach to Analyzing the Behavior and Function of the Glycocalyx Using Both Electron and Fluorescence Intravital Microscopy / H. Kataoka, A. Ushiyama, Y. Akimoto, [et al.]// *Anesthesia & Analgesia*. – 2017. – Vol. 125 – № 3 – P.874–883.
70. Joffre, J. Endothelial Responses in Sepsis / J. Joffre, J. Hellman, C. Ince, H. Ait-Oufella // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202 – № 3 – P.361–370.
71. Yamaoka-Tojo, M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19 / M. Yamaoka-Tojo // *Biomedical Journal*. – 2020. – Vol. 43 – № 5 – P.399–413.
72. COVID-19: Thrombosis, thromboinflammation, and anticoagulation considerations / J.H. Levy, T. Iba, L.B. Olson, [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2021. – Vol. 43 – № S1 – P.29–35.
73. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna, [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – Vol. 21 – № 5 – P.319–329.
74. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, [et al.]// *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395 – № 10223 – P.497–506.
75. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C.K. Wong, C.W.K. Lam, A.K.L. Wu, [et al.]// *Clinical and Experimental Immunology*.

– 2004. – Vol. 136 – № 1 – P.95–103.

76. Interleukin-6 Stimulates Coagulation, not Fibrinolysis, in Humans / J.M.L. Stouthard, M. Levi, C.E. Hack, [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1996. – Vol. 76 – № 11 – P.738–742.

77. Levi, M. *Inflammation and Coagulation* Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. - 2017. – 833–860с.

78. Bautista-Vargas, M. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19 / M. Bautista-Vargas, F. Bonilla-Abadía, C.A. Cañas // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50 – № 3. – P.479–483.

79. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 / N.R. Smilowitz, D. Kunichoff, M. Garshick, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42 – № 23 – P.2270–2279.

80. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection / H. Al-Samkari, R.S. Karp Leaf, W.H. Dzik, [et al.] // *Blood* – 2020. – Vol. 136 – № 4 – P.489–500.

81. Relation of interleukin-6 levels in COVID-19 patients with major adverse cardiac events / N. Nguyen, H. Nguyen, C. Ukoah, [et al.] // *Baylor University Medical Center Proceedings*. – 2022. – Vol. 35 – № 1 – P.6–9.

82. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз / Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. [и др.] // *Терапевтический Архив* – 2022. – Т. 94 – № 1 - С. 32-47.

83. Di Minno, A. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies / A. Di Minno, P. Ambrosino, I. Calcaterra, M.N.D. Di Minno // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2020. – Vol. 46 – № 07. – P.763–771.

84. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection and thrombotic conditions: A systematic review and meta-analysis / P.R. Gabbai-Armelin, A.B. Oliveira, T.M. Ferrisse, [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 51 – № 6 - P. e13559.

85. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Nannoni, R. de Groot, S. Bell, [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 16 – № 2 – P.137–149.
86. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19 / N. Poyiadji, P. Cormier, P.Y. Patel, [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297 – № 3 – P.E335–E338.
87. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors / M. Artifoni, G. Danic, G. Gautier, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50 – № 1 – P.211–216.
88. Аледжанов, Н.Ю. Факторы риска и заболеваемость тромбозом глубоких вен у пациентов с диагнозом COVID-19 / Н.Ю. Аледжанов, Ф.В. Асланова, С.В. Зотова // *Научное Обозрение. Медицинские Науки*. – 2021. – Vol. 4 – P.41–45.
89. Occurrence of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19—A case series / D.F. Bavaro, M. Polisenò, A. Scardapane, [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 98 – P.225–226.
90. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments / L. Zuo, E.R. Prather, M. Stetskiy, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20 – № 18. – P.4472.
91. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19 / S. Chen, D. Zhang, T. Zheng, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51 – № 1 – P.33–39.
92. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease / A.A. Manolis, T.A. Manolis, H. Melita, [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 102 – P.24–39.
93. Arques, S. Serum albumin and cardiovascular disease: State-of-the-art review / S. Arques // *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. – 2020. – Vol. 69 – № 4. – P.192–200.
94. Seidu, S. Serum albumin, cardiometabolic and other adverse outcomes: systematic review and meta-analyses of 48 published observational cohort studies involving 1,492,237 participants / S. Seidu, S.K. Kunutsor, K. Khunti // *Scandinavian*

Cardiovascular Journal. – 2020. – Vol. 54 – № 5. – P.280–293.

95. Inverse relationship of serum albumin to the risk of venous thromboembolism among acutely ill hospitalized patients: Analysis from the APEX trial / G. Chi, C.M. Gibson, Y. Liu, [et al.] // American Journal of Hematology. – 2019. – Vol. 94 – № 1. – P.21–28.

96. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19 / J. Li, M. Li, S. Zheng, [et al.] // Biomarkers in Medicine. – 2020. – Vol. 1 – № 10. – P.827–837.

97. Hypoalbuminemia, Coagulopathy, and Vascular Disease in COVID-19 / F. Violi, G. Ceccarelli, R. Cangemi, [et al.] // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127 – № 3. – P.400–401.

98. Pulmonary Embolism in Covid-19 patients: A French Multicentre Cohort Study / C. Fauvel, O. Weizman, A. Trimaille, [et al.]// Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. – 2021. – Vol. 13 – № 1. – P.123.

99. Mosquera-Sulbaran, J.A. C-reactive protein as an effector molecule in COVID-19 pathogenesis / J.A. Mosquera-Sulbaran, A. Pedrañez, Y. Carrero, D. Callejas // Reviews in Medical Virology. – 2021. – Vol. 31 – № 6. - P. e2221

100. C-Reactive Protein Downregulates Endothelial NO Synthase and Attenuates Reendothelialization In Vivo in Mice / R. Schwartz, S. Osborne-Lawrence, L. Hahner, [et al.]// Circulation Research. – 2007. – Vol. 100 – № 10. – P.1452–1459.

101. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism / C. Dix, J. Zeller, H. Stevens, [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13 – P.1002652.

102. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection / A. Trimaille, A. Curtiaud, B. Marchandot, [et al.]// Archives of Cardiovascular Diseases Supplements – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P.103–104.

103. Abdominal Pain: A Real Challenge in Novel COVID-19 Infection / E. Poggiali, P.M. Ramos, D. Bastoni, [et al.] // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2020. – № Vol 7 - № 4. – P.18.

104. Lippi, G. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks / G. Lippi, F. Mullier, E.J. Favaloro // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2023. – Vol. 61 – № 5. – P.841–850.

105. Rouhezamin, M.R. Diagnosing Pulmonary Thromboembolism in COVID-19: A Stepwise Clinical and Imaging Approach / M.R. Rouhezamin, S. Haseli // *Academic Radiology* – 2020. – Vol. 27 – № 6. – P.896–897.
106. A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study / S. Ventura-Díaz, J.V. Quintana-Pérez, A. Gil-Boronat, [et al.] // *Emergency Radiology*. – 2020. – Vol. 27 – № 6. – P.679–689.
107. Deep Venous Thrombosis in COVID-19 Patients: A Cohort Analysis / C. Cai, Y. Guo, Y. You, [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* – 2020. – Vol. 26. – P.107602962098266.
108. Предикторы тромбозических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / В.И. Подзолков, Е.В. Волчкова, А.И. Тарзиманова [и др.] // *Терапевтический архив*. - 2023. - Т. 95 - №11. - С. 907-912.
109. Российская Федерация. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 08.04.2020 №373 "Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому)" // Департамент здравоохранения города Москвы: офиц. сайт. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/1245.html> (дата обращения 08.09.2023).
110. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / L.P. Badano, T.J. Kolias, D. Muraru, [et al.] // *European Heart Journal. - Cardiovascular Imaging* – 2018. – Vol. 19 – № 6. – P.591–600.
111. Fülöp, T. Human Inflammaging / T. Fülöp, A. Larbi, J.M. Witkowski // *Gerontology*. – 2019. – Vol. 65 – № 5 – P.495–504.

112. Khodadi, E. Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules / E. Khodadi // *Cardiovascular Toxicology*. – 2020. – Vol. 20 – № 1 – P.1–10.
113. Significant Impact of Age on Mortality and Non-significant Impact of Age on Thrombosis and Major Bleeding in Patients with COVID-19: From the CLOT-COVID Study / Y. Yamashita, S. Yachi, M. Takeyama, [et al.]// *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2023. – Vol. 30 – № 6. – P.624–635.
114. Miesbach, W. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation / W. Miesbach, M. Makris // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26 – P.107602962093814.
115. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis / B.M. Henry, J. Vikse, S. Benoit, [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 507 – P.167–173.
116. Ekholm, M. The Impact of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Inflammation, Coagulation, and Atherothrombotic Complications, and to Aggravated COVID-19 / M. Ekholm, T. Kahan // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12 – P.640185.
117. Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19 Pneumonia / F. De Cobelli, D. Palumbo, F. Ciceri, [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2021. – Vol. 35 – № 12. – P.3631–3641.
118. Pulmonary artery thrombi are co-located with opacifications in SARS-CoV2 induced ARDS / K. Mueller-Peltzer, T. Krauss, M. Benndorf, [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 172 – P.106135.
119. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs / T. Won, M.K. Wood, D.M. Hughes, [et al.] // *eBioMedicine*. – 2022. – Vol. 75 – P.103812.
120. Țăpoi, L. Uric Acid—An Emergent Risk Marker for Thrombosis? / L. Țăpoi, D.L. Șalaru, R. Sascău, C. Stătescu // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10 – № 10 – P.2062.

121. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives / T. Maruhashi, I. Hisatome, Y. Kihara, Y. Higashi // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 278 – P.226–231.
122. Xanthine Oxidase-Induced Inflammatory Responses in Respiratory Epithelial Cells: A Review in Immunopathology of COVID-19 / I.P. Pratomo, D.R. Noor, K. Kusmardi, [et al.] // *International Journal of Inflammation*. – 2021. – Vol. 2021 – P.1–10.
123. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and comorbidity / J. Huang, A. Cheng, R. Kumar, [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92 – № 10. – P.2152–2158.
124. Jorgensen, K.A. Heparin like activity of albumin / K.A. Jorgensen, E. Stoffersen // *Thrombosis Research*. – 1979. – Vol. 16 – № 3 – P.569–574.
125. Soeters, P.B. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance / P.B. Soeters, R.R. Wolfe, A. Shenkin // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2019. – Vol. 43 – № 2. – P.181–193.
126. Hypoalbuminemia in COVID-19: assessing the hypothesis for underlying pulmonary capillary leakage / M.A. Wu, T. Fossali, L. Pandolfi, [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 289 – № 6. – P.861–872.
127. Medhane, F. Echocardiography in the Era of COVID-19: Lessons for the Future / F. Medhane, J.N. Kirkpatrick // *Current Cardiology Reports*. – 2021. – Vol. 23 – № 12 – P.178.
128. Achados Ecocardiográficos Anormais em Pacientes Internados com COVID-19: Uma Revisão Sistemática e Metanálise / S.H. Barberato, E.G. Bruneto, G.S. Reis, [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* – 2022. - Vol. 119. - P. 267-279.
129. Братищев, И.В. Принципы Транспортировки Пациентов В Критическом Состоянии / И.В. Братищев // *Российский Медицинский Журнал* – 2008. – № 3.
130. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 / Е.З. Голухова, И.В. Сливнева, М.М. Рыбка [и др.] // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60 – № 11. – С.16–29.
131. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia / H.M. Mahmoud-Elsayed, W.E. Moody, W.M. Bradlow, [et al.] // *Canadian Journal of*

Cardiology. – 2020. – Vol. 36 – № 8 – P.1203–1207.

132. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome / F. Scudiero, A. Silverio, M. Di Maio, [et al.]// Thrombosis Research. – 2021. – Vol. 198 – P.34–39.

133. Improving risk prediction for pulmonary embolism in COVID-19 patients using echocardiography / M.A. Satoskar, T. Metkus, A. Soleimanifard, [et al.] // Pulmonary Circulation – 2022. – Vol. 12 – № 1. – P.12036