

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Агапов Андрей Борисович

**Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у пациентов
с венозными тромбоэмболическими осложнениями при лечении
новой коронавирусной инфекции COVID-19**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Патогенетические механизмы гиперкоагуляции при COVID-19.....	16
1.1.1. Лабораторные маркеры коагулопатии при коронавирусной инфекции.	18
1.1.2. Лабораторные маркеры воспаления при коронавирусной инфекции	26
1.2. Профилактика ВТЭО у пациентов с COVID-19.....	32
1.2.1. Парентеральные антикоагулянты в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией	32
1.2.2. ПОАК в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией ..	37
1.2.3. Альтернативные средства профилактики ВТЭО	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	56
3.1. Оценка факторов риска ВТЭО, эффективность и безопасность различных вариантов АКТ у пациентов с коронавирусной инфекцией	56
3.2. Анализ показателей коагуляции и факторы риска ВТЭО у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции	69
3.3. Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ожирением при коронавирусной инфекции	82
3.4. Анализ факторов риска геморрагических осложнений антикоагулянтной профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19.	92
3.5. Эффективность применения эластической компрессии нижних конечностей в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией	101
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, КОАГУЛОПАТИИ И АПОПТОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	109
4.1. Динамика маркеров воспаления МСР 1 и IP 10 и коагуляции у пациентов с COVID-19 при проведении АКТ.....	109
4.2. Динамика специфических маркеров воспаления МСР 1 и IP 10 и маркеров коагуляции у пациентов с ожирением при проведении АКТ.....	120

4.3. Оценка уровня маркеров апоптоза тромбоцитов и маркеров воспаления и коагуляции при проведении АКТ у пациентов с COVID-19	131
4.4. Оценка динамики маркеров апоптоза тромбоцитов, показателей воспаления и коагуляции у пациентов с ожирением при использовании парентеральных антикоагулянтов	141
4.5. Значение лабораторных специфических маркеров воспаления и апоптоза для оценки развития геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной профилактики ВТЭО.	148
4.6. Разработка прогностических моделей неблагоприятных исходов лечения пациентов с COVID-19 при проведении антикоагулянтной профилактики ВТЭО.....	158
4.6.1. Способ прогнозирования развития ТЭЛА при проведении АКТ. Клинические примеры	160
4.6.2. Способ оценки риска летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией.	167
4.6.3. Алгоритмы ведения пациентов и выбора антикоагулянтной терапии при коронавирусной инфекции	174
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	180
ВЫВОДЫ	193
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	195
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	196
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) характеризуется широким спектром клинических синдромов, от легкой инфекции верхних дыхательных путей до опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений. Большое количество патологоанатомических вскрытий показало, что тромбоз является следствием заболевания COVID-19 [23, 37, 172].

Развитие тромбоза связано с тем, что после заражения вирусом организм реагирует экстремальным иммунным ответом и «цитокиновым штормом», приводящий к выделению «веществ-медиаторов», которые вызывают пневмонию [247, 251]. Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован эндотелиальной дисфункцией (эндотелиит), активацией макрофагов и лимфоцитов, усилением выработки активированных тромбоцитов [222].

При критическом течении коронавирусной инфекции развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, фактор некроза опухоли α (ФНО α), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), индуцируемый интерфероном гамма-белок-10 (IP-10), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [30, 86].

В нескольких исследованиях сообщалось, что MCP-1 может быть использован в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования риска тромбоза глубоких вен у пациентов с глиомой [254]. MCP-1 может участвовать в наборе моноцитов в артериальную стенку во время образования атеросклеротических бляшек [216]. Повышенные уровни MCP-1 были обнаружены в крови пациентов с венозным тромбозом [72]. Lupieri A. и соавторы (2020). сообщили, что улучшенное заживление эндотелия предотвращает тромбоз артерий,

а IP-10 может препятствовать заживлению эндотелия [210]. Поскольку ИЛ1, ИЛ6 регулярно тестируются в качестве индикаторов воспаления у пациентов с COVID-19, исследование уровня хемокинов IP-10, MCP-1 в сыворотке крови является актуальным у пациентов с коронавирусной инфекцией в качестве маркеров тромботических осложнений.

Тромбоциты также являются «датчиками» инфекционных агентов. Вирусные инфекции вызывают системную воспалительную реакцию, которая поражает тромбоциты, они, в свою очередь, активируются при распознавании специфического антигена и взаимодействии с лейкоцитами [203]. Было показано, что тромбоциты, полученные от пациентов с ВИЧ и вторичной инфекцией, вызванной вирусом денге, повышают регуляцию внутреннего пути апоптоза [152].

Точный механизм, индуцированного COVID-19, апоптоза тромбоцитов до сих пор не изучен. Предполагается, что нарушения свертывания, наблюдаемые у пациентов COVID-19 в отделении интенсивной терапии, сопровождаются апоптозом тромбоцитов с последующими изменениями системы свертывания. В тромбоцитах апоптоз опосредован проницаемостью наружной мембраны митохондрий, которая регулируется членами семейства белков Bcl2, которые либо способствуют апоптозу (проапоптотические белки: Bak, Bax и Bim), либо его ингибируют (антиапоптотические белки: Bcl-xL и Bcl-w) [215]. Коллапс внутреннего мембранного потенциала митохондрий сопровождается выделением цитохрома C в цитоплазму, которая образует многопротеиновый комплекс, называемый апоптозом. Последний запускает активацию каспазы 9 и следующего за ней каскада каспаз, включая каспазы 3 и 7 [69]. Наконец, экстернализация фосфатидилсерина на внеклеточной мембране представляет собой одну из поздних стадий пути апоптоза [59]. Апоптоз тромбоцитов может способствовать устойчивому воспалению и повышению тромбоэмболического риска у пациентов COVID-19 и изучение данных показателей может представлять терапевтическую цель.

Маркерами апоптоза тромбоцитов является фосфатидилсерин (PS) и цитозольный кальций или кальретикулин (CRT). Фосфатидилсерин – фосфолипид,

производное глицерола. Антитела, направленные против него, принадлежат к той же группе фосфолипидов, что и антитела, направленные против таких антигенов, как кардиолипин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидиловая кислота и протромбин [133]. Многие исследования показали наличие корреляции между этими антителами и повышенной встречаемостью тромбоза при тромбоцитопении [129]. CRT является мультикомпаратментальным белком, который регулирует широкий спектр клеточных ответов в важных физиологических и патологических процессах, таких как заживление ран, иммунный ответ, гиперкоагуляция, фиброз и рак [243]. Цитозольная локализация CRT определяется сигнальным белком, который при апоптотических стрессовых условиях его концентрация увеличивается [75].

Коагулопатия, связанная с COVID-19, эндотелиит и иммунный тромбоз, являются типичными примерами того, что тромбоз и воспаление взаимно усиливают друг друга [36]. При лечении коронавирусной инфекции применяется антикоагулянтная терапия (АКТ) и препараты из группы моноклональных антител (ингибиторы ИЛ-6, блокаторы рецепторов ИЛ-6, ингибиторы интерлейкина 17А) [8]. Неясным остаются механизмы совместного воздействия ингибиторов «цитокинового шторма» на воспаление и антикоагулянтной терапии, направленной на борьбу с венозными тромбозомболическими осложнениями (ВТЭО).

В реальной клинической практике в ряде случаев бывает невозможным применение АКТ из-за высокого риска кровотечений при наличии ВТЭО. Поэтому, актуальным направлением является исследование механических способов профилактики тромботических осложнений, в особенности у пациентов с коронавирусной инфекцией, так как они постоянно находятся на постельном режиме для инсуффляции кислорода [38].

Изучение динамики состояния системы гемостаза, показателей апоптоза тромбоцитов, специфических маркеров воспаления позволит лучше оценить последствия лечения больных с COVID-19, обнаружить взаимосвязи с возникающими гипо- и гиперкоагуляционными осложнениями и разработать их эффективные методы профилактики, диагностики и лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией путем создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей системы апоптоза, гемостаза и воспаления.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на стационарном этапе лечения при проведении различных вариантов антикоагулянтной терапии.
2. Определить факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений и выявить взаимосвязь с вариантом антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.
3. Установить ассоциативную связь между исходом лечения новой коронавирусной инфекции, дозой антикоагулянтной терапии и частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений.
4. Определить факторы риска геморрагических осложнений и выявить взаимосвязь с вариантом антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.
5. Оценить эффективность компрессионной терапии в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.
6. Изучить динамику показателей маркеров системы гемостаза и воспаления при проведении различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов на стационарном этапе лечения новой коронавирусной инфекции.
7. Оценить динамику маркеров апоптоза тромбоцитов и их влияние на развитие венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.
8. Установить ассоциативные связи между факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений, активностью показателей воспаления, гемостаза, апоптоза и развитием тромботических осложнений.

9. Разработать алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики венозных тромбозмболических, геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов.

Научная новизна исследования

В различные сроки наблюдения произведена оценка динамики таких показателей системы гемостаза, воспаления и хемокинов пациентов с новой коронавирусной инфекцией, как количество тромбоцитов, фибриногена, Д-димера, протромбиновое время, С-реактивный белок, ферритин, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), индуцируемый интерфероном гамма-белок-10 (IP-10) и маркеров апоптоза тромбоцитов кальретикулин (CRT) и фосфатидилсерин (PS).

Выявлены факторы риска, влияющие на состояние системы гемостаза пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии.

На фоне терапии низкомолекулярным гепарином отмечается достоверное уменьшение концентрации всех специфических маркеров воспаления IP-10 на 10,5%, ($p < 0,001$) и MCP-1 на 63,9% ($p < 0,001$).

При лечении низкомолекулярным гепарином наблюдается статистически значимое увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p = 0,012$). На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами достоверных отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено.

Доказана эффективность компрессионного трикотажа в профилактике венозных тромбозмболических осложнений у пациентов с COVID-19, которым невозможно применить антикоагулянтную терапию.

Разработана прогностическая модель прогнозирования развития тромбозмболии легочной артерии при проведении антикоагулянтной терапии

(патент № 2802386 «Способ прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»).

Разработана прогностическая модель оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (патент № 2802422 «Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»)

Теоретическая значимость работы

Проведено комплексное изучение динамики лабораторных показателей воспаления и коагуляции, а также маркеров апоптоза в сыворотке крови, что позволило расширить представления о патогенезе развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.

Определена частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза и воспаления у пациентов при проведении различных вариантов и различного режима дозирования антикоагулянтной терапии.

Результаты работы позволили выявить группы риска пациентов, у которых может наблюдаться прогрессирование новой коронавирусной инфекции, развитие летального исхода и тромбоэмболии легочной артерии, что явилось основой для поиска новых алгоритмов оптимальной терапии, направленной на профилактику и снижение количества случаев развития данных осложнений.

Установлены частота и факторы риска геморрагических осложнений, и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза, воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с COVID-19, а также возможные пути решения снижения данных осложнений.

Практическая значимость работы

Предложены и внедрены модели прогнозирования венозных

тромбоэмболических осложнений у пациентов на фоне антикоагулянтной терапии на основании специфических маркеров воспаления (МСР-1, IP-10), маркеров апоптоза (фосфатидилсерин и кальретикулин), а также уровня общих показателей коагуляции и воспаления (Д-димер, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок).

Предложены модели прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, находящихся в реанимации на неинвазивной вентиляции легких, получающих антикоагулянты на основании лабораторных показателей коагуляции Д-димер, фибриноген и уровня ферритина.

Разработаны модели, позволяющие облегчить выявление тромбоэмболии легочной артерии на основании лабораторных показателей МСР-1, IP-10 у пациентов с ожирением, которые получают профилактику венозных тромбоэмболических осложнений нефракционированным гепарином.

Доказана эффективность применения профилактического компрессионного трикотажа у пациентов со значимыми геморрагическими осложнениями, при невозможности проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Разработан алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Методология и методы исследования

Изучение систем гемостаза, воспаления и апоптоза, проводилось у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести с 2021 г. по 2022 г. Пациентам с коронавирусной инфекцией проводились физикальные, лабораторные и инструментальные обследования.

Пациентам при поступлении проводилась оценка клинико-анамнестических данных, а при поступлении и в динамике – общие лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма), которые были измерены в соответствии со стандартными клиническими лабораторными

методами.

Специфические показатели апоптоза (CRT, PS) и воспаления (хемокины MCP-1 и IP-10) исследовали в сыворотке, которую получали центрифугированием 5 мл образца цельной крови и хранили при – 80 °С до дальнейшего использования. Отбор проб проводился при поступлении в ковидный госпиталь, когда состояние пациента ухудшалось и он переводился в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что являлось также конечной точкой исследования, и в конце терапии перед выпиской из стационара. Концентрацию специфических маркеров измеряли в сыворотке крови с использованием набора для иммуноферментного анализа (ИФА) человека «Cloud-Clone Corporation» (Китай). Анализ проводился в соответствии с инструкциями производителя.

Среди инструментальных методов исследования пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) глубоких и поверхностных вен на предмет скрининга ВТЭО при поступлении, если больной переводился в отделение реанимации – и в конце лечения при выписке из стационара. Также, для определения степени тяжести COVID-19 всем больным при поступлении выполнялось КТ легких для оценки площади вирусного поражения легочной ткани. При подозрении на ТЭЛА пациентам выполнялось УЗИ сердца и КТ легочных артерий с внутривенным контрастированием.

Положения, выносимые на защиту

1. Патогенетические механизмы гемостаза, воспаления и апоптоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией играют существенную роль в развитии кровотечений и тромбозов, включая развитие грозных осложнений: тромбоэмболии легочной артерии и летальных исходов.

2. Для пациентов с COVID-19 характерны изменения активности и уровня маркеров воспаления (хемокинов) и апоптоза, степень выраженности которых зависит от тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии, проводимой терапии, при этом для больных с неблагоприятным исходом характерны высокие

значения данных показателей по сравнению с пациентами с благоприятным исходом.

3. Анализ уровня маркеров воспаления и тромбоза (МСР-1 и IP-10) позволяет прогнозировать развитие тромбоэмболии легочной артерии, несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику, а также снизить риск кровотечений. Значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л ассоциируется с развитием тромбоэмболии легочной артерии в 10,742 раза у пациентов, получавших терапию нефракционированным гепарином ($p=0,038$). Повышение исходного уровня IP 10 на 700 пг/мл повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии в 7,936 раза при применении нефракционированного гепарина ($p=0,003$).

4. Оценка активности показателей апоптоза (фосфатидилсерина) позволяет прогнозировать развитие венозных тромбоэмболических осложнений. Повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 1,033 раза (ОШ 1,033, ДИ 95% (1,005-1,062) $p=0,02$).

5. Повышение активности ферритина (ОШ (95% ДИ) 1,002 (1,0003-1,004), фибриногена (ОШ (95% ДИ) 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) у больных с коронавирусной инфекцией с сопутствующим ожирением позволяет оценить вероятность развития геморрагических осложнений.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», а

также в образовательный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных лабораторных (иммуноферментный анализ), инструментальных методов исследования (ультразвуковое дуплексное сканирование нижних конечностей, компьютерная томография легких) и современных методов статистической обработки.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 5-м съезде врачей неотложной медицины: Вызовы современности и неотложная медицина (к 10-летию создания МОО НПО ВНМ и научно-практического Журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь») (Москва, 2021); VII Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, (Москва 2022); XIX World Congress of Phlebology (Istanbul, Turkey, 2022); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022); 30th world congress International Union of Angiology (Brazil, 2022); XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» с расширенной секцией «Реабилитация сосудистых больных после хирургических вмешательств» (Кисловодск, 2022); XXV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022); Национальной on-line школе по инфекционным болезням «Инфекционные заболевания взрослых и детей в условиях пандемии COVID-19» (Рязань, 2022); XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов к 100-летию со дня рождения выдающегося кардиохирурга, академика РАМН Бураковского Владимира Ивановича (Москва, 2022); XIV Научно-практической конференции

Ассоциации флебологов России и IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022» (Казань, 2022); XXIX Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2023); 21st Congress of Turkish Society For Vascular and Endovascular Surgery, 24th Congress of Asian Society For Vascular Surgery (ASVS) 18th Asian Venous Forum, 12th Congress of Turkish Society of Phlebology (Antalya, Turkey, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «Инфекционные заболевания взрослых и детей. Актуальные вопросы», посвященной 80-летию со дня основания Рязанского медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); XXXVIII конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференция по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению (Москва, 2023); XXIV European Venous Forum (Greece, 2024); XV Научно-практической конференции и съезда Ассоциации флебологов России «Актуальные вопросы флебологии» совместно с конференцией «Белые ночи» и конференцией «ЛИМФА-2024» (Санкт-Петербург, 2024); XXVII Ежегодной Сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с Всероссийской конференцией молодых ученых и I Всероссийским кардиохирургическим саммитом (Москва, 2024); II Рязанском кардиологическом конгрессе (Рязань, 2024); XXXIX Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Рязань, 2024); 31st IUA World Congress and Porto Vascular Conference (Porto, 2024); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 32 научные работы, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки

России, и относящихся к категориям K1-K2, 8 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в анализе мировой литературы по изучаемой проблеме и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов и формулировки выводов. Автор самостоятельно сформировал базу данных пациентов, выполнил сбор всех материалов исследования и проводил дальнейший анализ их результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными.

Конфликт интересов

Исследование выполнено за счет средств ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Иных финансовых и других конфликтных интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм производителей лабораторного и диагностического оборудования не было.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы.

Диссертационная работа изложена на 228 страницах печатного текста, иллюстрирована 36 рисунками, 45 таблицами, 8 клиническими примерами. Список литературы содержит 43 источника отечественных и 213 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические механизмы гиперкоагуляции при COVID-19

Материал данного раздела опубликован в статье:

Лабораторные показатели коагуляции и воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2025. – Т.20, №1. – С. 127-133. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А., Снегур С.В.) https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_1_127

Новая коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) стала всемирной пандемией с высокой частотой летальных исходов, которая изменила привычную жизнь населения, а также оказала глубокое влияние на медицину, культуру и мировую экономику [1, 2]. В настоящее время COVID-19 встречается с низкой частотой, но чем остается примечательно заболевание в настоящее время, и что оно смогло преподнести нового в мировую науку, какие нерешенные вопросы остались при ведении пациентов в реальной клинической практике, поможет разобраться данный систематический обзор.

Развитие ВТЭО можно объяснить уже изученными феноменами, такими как триада Вирхова и ранее знакомыми факторами риска: ожирение, онкология, гормональная терапия, травмы, иммобилизация, тромбофилии [7, 31]. У пациентов с COVID-19 процесс гиперкоагуляции протекает совместно с другими патогенетическими механизмами: ДВС- синдромом, «цитокиновым штормом», синдромом активации макрофагов (САР), тромбоцитопатией, дисфункцией эндотелия, что в совокупности описывает состояние гиперкоагуляции как «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [3, 24, 242]. Кроме того, при коронавирусной инфекции присоединяются новые факторы риска тромбоза: дыхательная недостаточность, обезвоживание, гипертермия, гиподинамия, обусловленная

постельным режимом для инсуффляции кислорода, а при ухудшении состояния, возможен перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и подключение к аппаратам ИВЛ [34, 121].

Клиническая картина тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью является основным признаком заболевания, однако первые исследования показали, что высокий уровень Д-димера в крови связан с высокой частотой летальных исходов, что указывает на гиперкоагуляцию [82, 88]. Обширный внутрилегочный микротромбоз является уникальным признаком коронавирусной инфекции. При сравнении аутопсийного материала больных с COVID-19 и больных гриппом H1N1, наличие фибриновых тромбов в легочных артериях встречались в 9 раз чаще у умерших больных от коронавирусной инфекции [193]. Также в зоне микротромбоза легочных артерий наблюдалось повреждение эндотелия и наличие внутриклеточных вирусных частиц, что указывает на взаимосвязь дисфункции эндотелия и воспаления, как причины первичного тромбоза легочных артерий [4, 166]. Тяжелое повреждение эндотелия и наличие внутриклеточных вирусных частиц были так же отмечены у пациентов с COVID-19 в областях, связанных с микротромбозом, что позволяет предположить, что эндотелиальная дисфункция и воспаление могут непосредственно лежать в основе образования тромба. Макро- и микротромбозы у пациентов с коронавирусом развиваются чаще в таких органах, как легкие, селезенка, мозг, желудок и периферические сосуды [66, 249], причем тромбозы развиваются как в острую фазу заболевания, так и отсрочено, спустя несколько недель.

ТЭЛА и ТГВ – наиболее частые ВТЭО при COVID-19, которые отмечаются у тяжелых больных с частотой 20-30 % [146]. В голландской когорте из 184 пациентов в ОРИТ совокупная частота ВТЭО составила 49%, большинство из которых были представлены ТЭЛА, визуализированной на КТ в сегментарных и субсегментарных легочных артериях [97]. В итальянской когорте из 388 пациентов наблюдалась меньшая, но тем не менее значительная совокупная частота тромбоэмболических событий – 21 % (27,6 % в ОРИТ, 6,6 % в отделении общего профиля), половина из которых была диагностирована в течение 24 ч после

поступления в стационар [244]. Во французской когорте проведено сравнение частоты ВТЭО у реанимационных пациентов без COVID-19, поступившие в ОРИТ зимой 2019 г., с пациентами заболевшими коронавирусной инфекцией [191]. В ОРИТ среди пациентов с COVID-19 у 20,6 % были обнаружены признаки ТЭЛА, что было более чем в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой исследования.

Таким образом, COVID-19 является протромботическим инфекционным заболеванием, что является актуальным вопросом в любое время и после пандемии, так как понимание патогенеза и его осложнений указывает на новое направление в понимании ВТЭО и разработке новых лечебных и профилактических мер для снижения данного заболевания. При лечении пациентов с системным воспалительным инфекционным процессом существует острая необходимость в прогностических биомаркерах для раннего выявления больных, у которых заболевание перейдет в критическую форму с возможным развитием ВТЭО. Воспалительные медиаторы и коагуляционные показатели действуют в сложной сети, и целью настоящего исследования было составить карту и охарактеризовать эту сеть, включая показатели коагуляции и воспаления у пациентов с COVID-19.

1.1.1. Лабораторные маркеры коагулопатии при коронавирусной инфекции

Микрососудистая система при новой коронавирусной инфекции претерпевает значительное повреждение, что приводит к аномальной активации системы свертывания, вызывая системный васкулит, эндотелиальную дисфункцию, обширный микротромбоз, что в совокупности описано в литературе единым термином «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [9, 60].

Основными коагуляционными лабораторными показателями, которые сигнализируют о наличии COVID-19-ассоциированной коагулопатии, являются изменение уровня тромбоцитов, Д-димера, протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и фибриногена [12, 69].

Одним из широкодоступных, быстрых и экономичных лабораторных анализов является определение уровня тромбоцитов в общем анализе крови. В литературе встречается достаточное количество сообщений, где тромбоцитопения связана высоким риском тяжёлого течения COVID-19.

Zarychanski R. и соавторы (2017) указывает на то, что тромбоцитопения часто встречается у пациентов в критическом состоянии и обычно указывает на серьёзные нарушения в работе органов или физиологическую декомпенсацию, а не из-за первичной гематологической этиологии [255].

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией механизм развития тромбоцитопении, вероятно, многофакторный. При атипичной пневмонии было высказано предположение, что сочетание вирусной инфекции и ИВЛ приводит к повреждению эндотелия, вызывающему активацию тромбоцитов, их агрегацию и тромбоз в лёгких, что приводит к значительному потреблению тромбоцитов [197]. Более того, поскольку лёгкие могут быть местом высвобождения тромбоцитов, морфологические изменения в лёгочном капиллярном русле могут привести к нарушению дефрагментации тромбоцитов [193]. Вирус SARS-CoV-2 также может напрямую поражать элементы костного мозга, что приводит к нарушению кроветворения, или вызывать аутоиммунную реакцию против клеток крови [13, 154]. Yang M. с соавторами (2005) было высказано предположение, что постоянно присутствующий ДВС-синдром в лёгкой форме может приводить к снижению уровня тромбоцитов при тяжёлом остром респираторном синдроме [252]. Однако, между атипичной пневмонией и COVID-19 наблюдаются значительные различия.

По данным литературы диффузное двухстороннее воспаление легких, наблюдаемое при коронавирусной инфекции, связано с новой легочно-специфической васкулопатией [123]. Хотя биологические механизмы, лежащие в основе легочной васкулопатии при COVID-19, остаются недостаточно изученными, предположительно рецептор ACE-2, используемый вирусом SARS-CoV-2, экспрессируется как на пневмоцитах II типа, так и на эндотелиальных клетках сосудов в легких, что повышает интересную возможность того, что патофизиология может включать активация и /или повреждение эндотелиальных

клеток легких [85]. Кроме того, «цитокиновый шторм», связанный с COVID-19, оказывает серьёзное влияние на выработку тромбина и отложение фибрина в лёгких. В контексте этой васкулопатии, поражающей лёгкие, возможно предположить, что ОРДС, наблюдаемый при тяжёлой форме COVID-19, обусловлен одновременным «двойным ударом», поражающим как вентиляцию, так и перфузию в лёгких, где альвеолы и лёгочная микроциркуляция находятся в тесном анатомическом соседстве [138]. Более того, не следует исключать само применение, нефракционированного гепарина (НФГ), в качестве причины тромбоцитопении [79].

Причину уменьшения количества тромбоцитов исследовали Kourepova M и соавторы (2021), которые отметили, что SARS-CoV-2 приводит к запрограммированной клеточной смерти тромбоцитов, при которой наблюдаются маркеры и морфологические изменения, характерные для апоптоза и некроптоза [203]. Данный феномен авторы объясняют наличием тромботической микроангиопатией, возникающей на воздействие вируса SARS-CoV-2. Просвечивающая электронная микроскопия показала, что происходит образование микрочастиц, почкование и уменьшение размера тромбоцитов (сжатие). Выявление фосфатидилсерина, как маркера апоптоза, также было описано как характерная особенность тромбоцитов пациентов с COVID-19 [183]. Уничтожение вируса тромбоцитами может способствовать неконтролируемому высвобождению содержимого тромбоцитов, что приводит к нарушению регуляции иммунитета и усилению протромботической функции, проявляющейся в микротромбозе при COVID-19 [171].

Вследствие вирусной инфекции воздействие фосфатидилсерина на наружную створку клеточной мембраны выступает в качестве острого иммунного воспалительного ответа и приводит к активации каскада коагуляции [156]. Во время процесса гиперкоагуляции фосфатидилсерин может экспонироваться на поверхности тромбоцитов, способствуя взрывной выработке тромбина [184]. В тоже время, он также может экспонироваться на поверхности апоптотических клеток во время иммунного процесса в качестве сигнала «съешь меня»,

распознаваемого рецепторами на поверхности фагоцитов. Затем апоптотические клетки поглощаются фагоцитами, тем самым избегая воспаления в нашем организме [99].

Однако, при инфекционных вирусных заболеваниях, таких как ВИЧ, геморрагическая лихорадка Эбола, лихорадка Денге и респираторно-синцитиальный вирус, вирусы могут использовать фосфатидилсерин, для связывания с рецепторами иммунных клеток для проникновения в клетки хозяина [67, 195]. Кроме того, исследование показали, что бактериальные эндотоксины могут вызывать чрезмерную активацию свертывания под воздействием фосфатидилсерина, что приводит к опасному для жизни ДВС-синдрому [195].

Таким образом, кроме цитокинового шторма, коагулопатии, эндотелиальной дисфункции коронавирусная инфекция открывает другие направления лабораторного исследования и механизмы, которые приводят к нарушению свертываемости, в частности апоптоз клеток крови.

При апоптозе также возрастает концентрация кальретикулина, который ассоциируется с фосфатидилсерином кальций зависимым образом [73, 167]. Кальретикулин является кальций связывающим белком, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме. Его функциями являются шаперонная функция и функция регулирования кальциевого гомеостаза [77]. Кальретикулин играет роль в тромботических и в воспалительных реакциях циркулирующей крови. Еще в 1995 году Kuwabara K. и соавторы отметили, что кальретикулин, связывает витамин К-зависимые факторы свертывания крови и ингибирует экспериментально индуцированный коронарный тромбоз на собачьей модели острой артериальной окклюзии [76].

Однако, некоторые исследования показали, что количество тромбоцитов и тромбоцитопения не коррелируют с тяжестью COVID-19. По данным исследования Fogarty H. и соавторов (2020) количество тромбоцитов в норме было у 83,1% пациентов, а тромбоцитопения наблюдалась только у пяти пациентов при поступлении [103]. Abd El-Lateef AE и соавторы (2022) отметили, что низкий уровень тромбоцитов был выявлен только у 12-36% пациентов с КИ [91]. Авторы

связывают полученный результат с наличием воспаления в лёгких, которое приводит к секреции тромбопоэтина, стимулирующего выработку тромбоцитов у пациентов с КИ.

По данным Lipri G. и соавторов (2020) напротив у 1779 пациентов с COVID-19, из которых 399 (22,4%) с тяжелым течением заболевания, объединенный анализ показал, что количество тромбоцитов было значительно ниже у пациентов с более тяжелой формой COVID-19 (ОМУ $-31 \times 10^9/\text{л}$; 95% ДИ, $(35-29 \times 10^9/\text{л})$ [157]. Анализ подгрупп, сравнивающий выживаемость пациентов, показал, что при летальном исходе наблюдалось еще более низкое количество тромбоцитов (ОМУ $-48 \times 10^9/\text{л}$; 95% ДИ, $(57-39 \times 10^9/\text{л})$).

Таким образом, низкий уровень тромбоцитов можно объяснить присутствием ДВС синдрома, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и тромботической микроангиопатией.

Анализ коагулограммы можно использовать для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания, выявления пациентов, а также для подбора дозы и продолжительности приёма лекарств [17, 90]. Кроме того, обычные анализы коагулограммы и общего анализа крови недороги и могут использоваться для определения тяжести заболевания у пациентов с коронавирусной инфекцией в условиях реальной клинической практики [70].

Tang N и соавторы (2020) выявили, что отклонения в показателях гемостаза, таких как увеличение Д-димера, на момент госпитализации связаны с тяжестью заболевания и смертностью у пациентов с COVID-19 [51]. Китайские ученые F. Zhou и соавторы (2020) обнаружили, что уровень Д-димера $> 1,0 \text{ мг/л}$ увеличивал риск смерти в 18,4 раза (95% ДИ, 2,6-129,6) [88]. Guan W.J. и соавторы (2020) наблюдали, что уровень Д-димера $> 500 \text{ нг/мл}$ наблюдался у 46,4 % пациентов, при этом у 40% из них коронавирусная инфекция имела легкую степень тяжести, а 60% пациентов имели тяжелое течение заболевания [82].

N. Tang и соавторы (2020) в другом исследовании определили, что высокий уровень Д-димера является одним из предикторов летального исхода. Китайские ученые наблюдали, что среди умерших пациентов содержание Д-димера

составляло в среднем 2,12 мкг/мл (0,77-5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель составлял 0,61 мкг/мл (0,35-1,29 мкг/мл) при норме <0,5 мкг/мл [127].

Huang С. и соавторы (2020) также отметили, что уровень Д-димера имеет высокие значения у пациентов, которые на фоне проводимой комплексной терапии попадали в ОРИТ на ИВЛ и имели неблагоприятный прогноз в отношении развития ВТЭО [89]. В начале 2020 года Escher R. и соавторы одними из первых описали постепенное повышение уровня Д-димера в последовательной серии из пяти случаев COVID-19 с тяжелой степенью заболевания, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [124]. Они обнаружили, что уровень Д-димера постепенно снижался или даже нормализовался после введения НМГ в этих случаях.

При ДВС-синдроме, особенно в его острой форме, часто повышаются протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Tang N. и соавторы (2020) пришли к выводу, что ПВ среди умерших больных было незначительно увеличено при поступлении и составляло в среднем 15,5 с (14,4-16,3 с) против 13,6 с (13,0-14,3 с) у выживших при нормальном диапазоне 11,5-14,5 с [127]. Yang X. и соавторы (2020) напротив наблюдал укорочение ПВ при сравнении пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходами [202].

Fogarty H. и соавторы (2020) при наблюдении 83 пациентов с коронавирусной инфекцией, которые получали профилактические дозы НМГ также не нашли статистических различий между умершими и выжившими пациентами в отношении ПВ [103]. Han W. и соавторы (2020) сделали заключение, что в отличие от обычного сепсиса, у пациентов с COVID-19 может наблюдаться нормальные ПВ и АЧТВ, и только у 6% из них ПВ и/или АЧТВ увеличены [218].

Yin S. и соавторы (2021) в своем исследовании отметили, что значение АЧТВ у пациентов с COVID-19 находится в норме, в то время как МНО слегка повышено [111].

Long H. и соавторы (2020) наблюдали, что значения АЧТВ и МНО выше у пациентов с тяжелой степенью заболевания по сравнению с легкой степенью, а

также у выживших по сравнению с умершими [106]. Исследования показали, что у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и находящихся в ОРИТ, наблюдается значительно более высокое ПВ, в то время как другие исследования Han H и Tang N с соавторами (2020) не выявили значимой связи с тяжестью заболевания или смертностью [98, 218].

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, приводит к активации молекулярных путей, связанных с патогеном, что вызывает активацию внутреннего и внешнего каскадов коагуляции, приводя к увеличению ПВ и протромбиновой активности соответственно [18]. Приведенные примеры исследований, которые имеют противоречивые результаты можно объяснить ранним изучением коагулопатии у пациентов с коронавирусной инфекцией, а также различным применением и дозированием антикоагулянтных препаратов. Но данные сообщения безусловно показывают наличие катастрофической коагулопатии с развитием ВТЭО несмотря на применение антикоагулянтной профилактики.

Фибриноген – это высокоспецифический маркер для диагностики ДВС-синдрома, может быть низким в тяжёлых и поздних случаях ДВС-синдрома [225]. У большинства пациентов с COVID-19 была выявлена гиперфибриногенемия со средним показателем 4,55 г/л [143]. В этом исследовании уровень фибриногена был повышен у пациентов с тяжёлой формой заболевания, а также у умерших.

Похожие результаты были получены Tang N, Fogarty H., и Long H. и соавторы (2020) в отношении тяжести заболевания [51, 103, 106]. В отличие от данных результатов, по данным Ranucci M и соавторы (2020) степень повышения уровня Д-димера более тесно связана с уровнем интерлейкина (IL)-6, чем с уровнем смертности [226]. Однако прогрессирующая гипофибриногенемия тесно связана со смертностью, и уровень фибриногена менее 1 г/л был выявлен примерно в 29% случаев на поздних стадиях КИ [88]. Поскольку фибриноген является белком острой фазы, его повышенный уровень может указывать на воспаление, а не на истощение, что является типичной особенностью ДВС-синдрома. Эти результаты подтверждают тот факт, что типичный ДВС-синдром не является распространённым симптомом COVID-19.

COVID-19 характеризуется аномальным ДВС-синдромом, который отличается от типичного ДВС-синдрома и демонстрирует отклонения в показателях коагуляции, которые различаются в разных исследованиях в отношении их уровней у пациентов с COVID-19, а также их связи с тяжестью заболевания и связанной с ним смертностью [141]. Первоначально ДВС-синдром был предложен в качестве механизма патогенеза в связи с заметным повышением концентрации Д-димера и продуктов распада фибрина. При COVID-19 эти биомаркеры, как уже было отмечено, значительно коррелируют с заболеваемостью и смертностью [51]. Уровень Д-димера продолжает расти на протяжении всего периода госпитализации даже у пациентов, которые выздоравливают, что свидетельствует о продолжающемся прокоагулянтном состоянии, коррелирующим с тяжестью течения заболевания у пациентов с COVID-19 [88].

Кроме того, повышение ПВ и АЧТВ незначительно у пациентов с коронавирусной инфекцией, содержание фибриногена и фактора VIII повышено, что более типично для острой фазы системного воспалительного ответа, чем для ДВС-синдрома [186]. Тромбоцитопения - еще одна особенность COVID-19, которая линейно связана с риском смерти; но степень тромбоцитопении, наблюдаемая на поздних стадиях COVID-19, ниже, чем та, которая обычно наблюдается при ДВС [157]. Также отличием коагулопатии при коронавирусной инфекции в отличие от ДВС является высокая концентрация фибриногена. Гиперфибриногенемия может быть звеном острой фазы воспалительного ответа или сама по себе играть более сложную роль в состоянии гиперкоагуляции при COVID-19 [125].

Кроме того, имеется ограниченное количество данных о других важных факторах коагуляции, которые могут быть связаны с коагулопатией при COVID-19, таких как кофактор ристоцетина (RiCoF). Исследование, проводимое в Саудовской Аравии Abd El-Lateef AE и соавторами (2022) показало, что Д-димер, фактор VIII и кофактор ристоцетина были единственными независимыми предикторами развития ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией [91].

Таким образом, очень важно проводить мониторинг доступных

гемостатических маркеров коагуляции (уровень тромбоцитов, Д-димер, ПВ, АЧТВ, фибриноген) для выявления ухудшения состояния пациентов и прогнозирования возникновения ВТЭО.

1.1.2. Лабораторные маркеры воспаления при коронавирусной инфекции

Гиперкоагуляция у пациентов с COVID-19 является адаптивным механизмом и результатом воспалительного ответа организма на инфицирование вирусом [21]. Активация гемостаза и отложение фибрина является ответной реакцией на внедрение вируса в клетки организма на ранних стадиях инфекционного процесса, однако продолжающееся воспаление может приводить к формированию гипервоспалительного ответа благодаря «цитокиновому шторму» и синдрому активации макрофагов (СМ) [22].

Синдром активации макрофагов (СМ) – патологический процесс, который развивается в случае, когда активированные антигенпрезентирующие клетки не могут быть лизированы CD8 Т-клетками или естественными киллерами (англ. natural killer cells, NK cells) [222]. После старта воспалительного ответа повышенный уровень IL-6 снижает цитолитическую функцию НК-клеток. Результатом является продолжительное взаимодействие между иммунными клетками, что усиливает цитокиновый шторм, гиперкоагуляцию и полиорганную недостаточность. Karakike E и соавторы (2019) отметили, что СМ представляется собой каскад провоспалительных реакций, приводящий к высокой частоте ВТЭО и летального исхода при сепсисе [155].

Два биомаркера COVID-19 могут отражать развитие СМ. Первым является IL-6, концентрация которого повышается до цифр, более высоких, чем при других вирусных заболеваниях. Вторым биомаркером СМ является ферритин, концентрация которого при COVID-19 также растет.

По данным Henry B.M. и соавторов у 653 пациентов с COVID-19 с тяжелым и не тяжелым COVID-19 была выявлена более высокая концентрация ферритина в плазме крови на 408 нг/мл (95 % ДИ = 311-505 нг/мл) у пациентов с тяжелым

течением; у выживших по сравнению с погибшими пациентами уровень ферритина был на 760 нг/мл выше (95 % ДИ = 561-959 нг/мл) [136]. Таким образом, выявление повышенных концентраций биомаркеров САМ при тяжелой форме COVID-19 свидетельствует о возможном участии САМ в провоспалительном, протромботическом состояниях [101].

Воспаление, обусловленное COVID-19, и последующая активация свёртывающей системы крови являются вероятными причинами повышенного уровня Д-димера, поскольку его высокий уровень связан со многими другими состояниями, помимо тромбоза, инфекция также может являться важной причиной его повышения [33, 157]. Тот факт, что уровень Д-димера коррелирует с воспалением, не является неожиданным, учитывая взаимосвязь между воспалением и активацией свёртывающей системы крови.

У некоторых пациентов наблюдается более выраженная воспалительная реакция на заражение SARS-CoV-2, например, синдром системной воспалительной реакции или «цитокиновый шторм», что может объяснять более значительные изменения в анализах на свертываемость крови, в том числе значительное повышение уровня Д-димера, особенно по мере прогрессирования заболевания.

«Цитокиновый шторм» представляет собой процесс высвобождения провоспалительных цитокинов, который является основным фактором развития ОРДС и синдрома полиорганной недостаточности при различных патологических состояниях [83]. У пациентов с коронавирусной инфекцией в стационаре значительно увеличивается концентрация в крови не специфических воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок, ферритин, удлинение СОЭ, а также несколько прокоагулянтных факторов, таких как фактор фон Виллебранда (vWF) и фактор VIII [186]. Кроме того, растет концентрация таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α) и интерлейкинов (англ. interleukins, IL) - IL-2R, IL-6, IL-8 и IL-10 [24, 136]. IL-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, который показал себя в качестве биомаркера в различных аспектах лечения, в частности применения специфической терапии моноклональными

антителами, нацеленными на рецептор IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), а также для оценки риска перевода пациента в ОРИТ [10].

Rapucci M. и соавторы (2020) в ходе своего исследования сделали важное открытие, что повышенный уровень IL-6 коррелировал с повышенным уровнем фибриногена, демонстрируя и подтверждая связь между воспалением и прокоагулянтными изменениями [226]. Данное исследование еще раз подтверждает гипотезу о тесном взаимодействии воспаления и коагулопатии. Поэтому особенно необходимо выявление лабораторных показателей воспаления, которые также сигнализируют о возможном развитии тромбообразования.

У пациентов с COVID-19, наблюдается выраженные воспалительные процессы, о чём свидетельствуют результаты наблюдения Chen G и соавторов (2019), которые указали на высокие значения у пациентов с коронавирусной инфекцией уровня интерлейкина 6 (IL-6), повышенный СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [86].

Учитывая «тропность» вируса к рецепторам ангиотензин превращающего фермента (ACE2), вероятно, что активация и повреждение эндотелиальных клеток приводят к нарушению естественного антитромботического барьера [25].

Эндотелиальная дисфункция, также является основным фактором патофизиологии тромботических осложнений, связанных с COVID-19, включая инфаркт миокарда, инсульт и ВТЭО. Она развивается в результате непосредственного вирусного повреждения и ответом эндотелия на воспаление, что приводит к активации иммунных реакций, выработку воспалительных цитокинов, выработку комплемента [78, 95, 96].

По данным Goshua G. И соавторов у 68 пациентов, госпитализированных с COVID-19, имело место повышение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как PAI-1, vWF, тромбомодулин, ангиопоэтин 2 [84, 120].

В развитии эндотелиальной дисфункции также способствует массивная активация нейтрофилов в процессе цитокинового шторма с выбросом большого количества внеклеточных ловушек нейтрофилов / Neutrophil extracellular traps (NETs) и не управляемым течением процессов тромбовоспаления. NETs

представляют собой эктопированную внутриклеточную ДНК с фиксированным гранулированным материалом, исторически необходимые для инактивации инфекционных агентов (грибы, вирусы) и ограничения инфекции [174].

Вырабатываемые в большом количестве NETs в условиях COVID-19, способствуют развитию повреждению эндотелия, альвеолита и запускают внутрисосудистое свертывание [112, 227]. Избыточная активация нейтрофилов с выработкой NETs способствует острому повреждению ткани легких, микротромбообразованию, кровоизлияниям, что и наблюдается на аутопсийном материале у умерших пациентов при COVID-19 [50]. Martinod K. и соавторами (2014) было показано, что и артериальные и венозные тромбы содержат нейтрофилы и NETs [163]. NETs различными путями активируют прокоагулянтное звено, нарушают фибринолиз и работу антикоагулянтов и всегда присутствуют в тромбах, особенно на стадии организации [134].

Также NETs усиливают гиперкоагуляцию за счет активации внутреннего пути свертывания (активации XII фактора), и внешнего пути (активация кофактора XI фактора), вызывают активацию тромбоцитов и протромбина [133]

Huang C. и соавторы (2020) в одном из первых отчетов о пациентах с COVID-19 в Ухане оценивая уровни провоспалительных цитокинов обнаружили, что их концентрация в плазме выше у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в ОРИТ, чем у пациентов, находящихся в стационаре [89]. Авторами было отмечено, что у больных с тяжелой степенью коронавирусной инфекции, поступивших в ОРИТ, наблюдали высокие уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-2 и IL-7, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцибельного белка (IP-10), моноцитарного хемоаттрактного белка (MCP-1), макрофагального белка воспаления (MIP-1 α) и TNF- α .

Несколько исследований показали, что IL-1 β , IL-6, фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов 1-альфа (MIP1 α , также известный как CCL3) и индуцируемый интерфероном гамма белок-10 (IP-10, также известный как CXCL10) являются цитокинами, связанными с тромбозом [240]. Mercier O. и

соавторы (2017) сообщили, что культуральная среда эндотелиальных клеток лёгких пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией содержит высокий уровень IL-1 β , IL-6 и MCP-1 [52]. Mir Seyed Nazari P и соавторы (2019) сообщили, что MCP-1 можно использовать в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования риска тромбоза глубоких вен у пациентов с глиомой [161].

В нескольких исследованиях сообщалось, что MCP-1 может участвовать в привлечении моноцитов в артериальную стенку во время формирования атеросклеротических бляшек, а также повышенный уровень MCP-1 был обнаружен в крови пациентов с венозным тромбозом [220]. Lupieri A и соавторы (2020) сообщили, что улучшение заживления эндотелия предотвращает артериальный тромбоз, а IP-10 может препятствовать заживлению эндотелия [210]. Таким образом, указанные цитокины участвующие в воспалительных процессах, имеют прогностическую ценность при развитии тромботических осложнений, которые сопровождаются у пациентов с COVID-19.

Хемокины (хемотаксические цитокины) представляют собой суперсемейство малых секретируемых протеинов, функционирующих в качестве межклеточных мессенжеров для контроля миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет [159]. Они экспрессируются макрофагами в ответ на действие широкого спектра цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β , но могут, при стимуляции, также продуцироваться и другими различными клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки определенных типов опухолей.

MCP-1 – это хемокин, который привлекает моноциты и базофилы, но не нейтрофилы и эозинофилы [113]. Он играет роль в патогенезе заболеваний, характеризующихся инфильтрацией моноцитов, таких как псориаз, ревматоидный артрит и атеросклероз, участвуя в привлечении моноцитов к стенке артерии [254].

Из-за его направленной клеточной специфичности, было постулировано, что MCP-1 играет патогенную роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая атеросклероз, ревматоидный артрит и аллергическую реакцию. Повышенные

уровни MCP-1 были также выявлены в связи с воспалением кости и болезнью Альцгеймера, а также при ишемии миокарда и вирусной инфекции [216].

IP-10 является членом субсемейства СХС-хемокинов, экспрессируемых моноцитами. Он играет ключевую роль в развитии иммунной системы. Интерфероном-гамма индуцируемый белок-10 (IP-10) обладает плеiotропными функциями, включая стимуляцию моноцитов, миграцию NK- и Т-клеток, регуляцию Т-клеток и созревание клеток-предшественников костного мозга, модуляцию экспрессии молекул адгезии и ингибирование ангиогенеза [239]. IP-10 – это небольшой белок массой 10,8 кДа, который секретируется многими типами клеток: моноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. Он действует, связываясь с хемокиновым рецептором 3 (CXCR3) на поверхности клеток [241].

По данным Yu Chen и соавторов (2020) уровень MCP-1 и IP-10 у пациентов с крайне тяжелой степенью КИ был выше, чем у пациентов с средней и тяжелой степенью, что доказывает, что данные показатели являются биомаркерами, связанными с тяжестью заболевания COVID-19. Кроме того, авторами выявлено, что уровень IP-10 и MCP-1 был высоким у пациентов с повышенным уровнем Д-димера по сравнению с пациентами с низким уровнем Д-димера, следовательно данные маркеры могут быть связаны с риском развития ВТЭО [153].

Felix Eduardo R Punzalan и соавторы (2023), что IP-10 показал наилучшие прогностические свойства в отношении прогрессирования заболевания в первые 3 дня (AUC 0,81, 95% ДИ: 0,68-0,95), за ним следует IL-6 на 11-14-й день заболевания (AUC 0,67, 95% ДИ: 0,61-0,73). IP-10 предсказывал смертность на 11-14-й день болезни (AUC 0,77, 95% ДИ: 0,70-0,84), а IL-6 – после 14-го дня болезни (AUC 0,75, 95% ДИ: 0,68-0,82) [241].

Особенный интерес вызывает исследование цитокинов у пациентов, которые принимают АКТ. Mulloy В. и соавторы (2023) приводят в пример неантикоагулянтные свойства НМГ, а именно противовоспалительное действие, которое связывают с его способностью взаимодействовать с многочисленными белками - фактором роста фибробластов (fibroblast growth factor, bFGF), фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактором фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), тромбоцитарным фактором 4 (platelet

factor 4, PF4), антитромбином III, фактором роста фибробластов саркомы Капоши, кофактором гепарина II, гепараназой [182]. Кроме того, противовоспалительное действие гепарина связывают с его способностью повышать уровень супероксиддисмутазы в плазме, связываться с Р- и L-селектином и хемокинами - IL-8, активирующим нейтрофилы протеином-2 (neutrophil activating protein-2, NAP-2), макрофагальным белком воспаления-1 α (macrophag inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) и в том же числе находится MCP-1 [246].

НМГ способны связываться с воспалительными цитокинами, обладают возможностью ингибировать хемотаксис нейтрофилов и обеспечивают защиту эндотелиальных клеток, а также имеют потенциальный противовирусный эффект, при этом НМГ имеют более длительный период полураспада по сравнению с НФГ и низкий потенциал индуцировать кровотечение [128].

Резюме

Таким образом, исследование лабораторных показателей коагуляции и воспаления может определить прогноз заболевания, выявить пациентов с повышенным риском тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и тромботических осложнений. Учитывая многогранный патогенез COVID-19, проведение лабораторной диагностики может повлиять на лечения данного заболевания и осуществлять контроль эффективности проводимой комплексной терапии. Лабораторные исследования описывают связь между воспалением и риском тромбоэмболии и выявляют потенциальный новый подход к снижению этого риска у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и, возможно, при других воспалительных протромботических состояниях.

1.2. Профилактика ВТЭО у пациентов с COVID-19

1.2.1. Парентеральные антикоагулянты в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией

Материал данного раздела опубликован в статье:

Антикоагулянтная профилактика у пациентов с коронавирусной инфекцией / А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio

Juvenium). – 2024. – Т.12. №4. – С. 627-642. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Снегур С.В., Сучков И.А.) <https://doi.org/10.23888/HMJ2024124627-642>

Пандемия COVID-19 предоставила научному сообществу возможность изучения новых вариантов лабораторной диагностики тромбозов и кровотечений при использовании АКТ. Уже при первых результатах лечения коронавирусной инфекции в литературе широко освещалось высокая частота тромботических осложнений, несмотря на применение антикоагулянтов [26, 185]. Сложность АКТ связана с тем, что ВТЭО выявляются у 40% госпитализированных пациентов с COVID-19, при этом у 22,5% пациентов, уже получавших профилактические антикоагулянты [29, 143]. Поэтому особенно актуальным было выявление лабораторных показателей, которые могут стать сигналами для возникновения ВТЭО.

Al-Samkari H. и соавторы (2020) провели многоцентровое ретроспективное исследование у 400 госпитализированных пациентов с COVID-19 из них 144 пациента были в критическом состоянии, получавших стандартные дозы профилактических антикоагулянтов [100]. Частота ВТЭО составила 9,5% случаев (95% ДИ 6,8-12,8), а частота кровотечений 4,8% случаев (95% ДИ 2,9-7,3). Повышенный уровень Д-димера при первоначальном проявлении был предиктором осложнений, связанных тромбозом (Д-димер > 2500 нг / мл, ОШ 6,79 [95% ДИ 2,39-19,30]), кровотечением (ОШ 3,56 [95% ДИ 1,01-12,66]). Авторы отметили, что СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин и прокальцитонин были выше у пациентов с тромботическими осложнениями, чем у пациентов без них (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота тромботических осложнений и кровотечений при использовании ПОАК у пациентов с COVID-19

Автор НАЗВАНИЕ РКИ (n)	Виды АКТ (Тяжесть COVID-19)	ВТЭО	Кровотечения	Перевод на ИВЛ	Летальность
Al-Samkari H (400)	НМГ ПД vs НФГ ПД (Легкая и средняя)	9,5%	5,6%	Н/Д	18,75%
Alex C Spyropoulos HEP-COVID (257)	НМГ (НФГ) ПД vs НМГ (НФГ) ЛД (Легкая и средняя)	28,2% vs 11,7% p=0,03	1,6% vs 4,7% p=0,17	13,9% vs 17,4% p=0,46	25,0% vs 19,4%; p=0,28
Cosmi B INHIXACOVID 19 (305)	НМГ ПД vs НМГ ПрмД (Легкая и средняя)	2,2% vs 0,0%, p=0,31	0,5% vs 5,4%, p=0,02	8,9% vs 13,3%, p=0,48	1,1% vs 3,4%, p=0,37
Lawler PR ATTACC+ ACTIV-4a+ REMAP-CAP (2244)	НМГ (НФГ) ПД vs НМГ (НФГ) ЛД (Легкая и средняя)	9,9% vs 8,0%	0,9% vs 1,9%	12,1% vs 10,9% p>0,05	9,9% vs 8% p>0,05
Sholzberg M RAPID COVID (465)	НМГ (НФГ) ПД vs НМГ (НФГ) ЛД	2,5% vs 0,9% p=0,19	1,7% vs 0,9% p=0,69	6,8% vs 4,8% p=0,38	21,9% vs 16,2% p=0,12
Cardillo G FONDENOXAVID (100)	НМГ ПД vs фондапаринукс ПД	ТГВ: 8% vs 5%, p=0,76 ТЭЛА: 6% vs 0%, p=0,12	Н/Д	Н/Д	9% vs 10%, p=0,82
Sadeghipour P INSPIRATION (562)	НМГ ПД / vs НМГ ЛД (Тяжелая)	44,1% vs 45,7% p=0,70	1,4% vs 2,5%	Ме количества дней без ИВЛ (30 [3-30] дней vs 30 [1-30] дней; p= 0,50	40,9% vs 43,1% p=0,50
Perepu US (176)	ПД НМГ/ vs НМГ ПрмД (Тяжелая)	7% vs 8% p>0,99	2% vs 2% p>0,99	63% vs 61% p> 0,05	21% vs 15% p=0,31
Примечание - РКИ - рандомизированное клиническое исследование, ПД - профилактическая доза, ЛД - лечебная доза, ПрмД - промежуточная доза, ВТЭО - венозные тромбозмболические осложнения, ТГВ - тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбозмболия легочной артерии, ИВЛ- искусственная вентиляция легких, Н/Д - нет данных, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты					

Итальянское исследование FONDENOXAVID (2021) еще раз подтвердило данный феномен тем, что что противовоспалительный эффект фондапаринукса и эноксапарина после 3 недель профилактического лечения был одинаковым при учете уровня фибриногена и Д-димера [64]. Кроме того, уровень СРБ снизился у пациентов, получавших эноксапарин и фондапаринукс, хотя снижение в группе, получавшей фондапаринукс, оказалось более значительным. Таким образом, повышение уровня коагуляционных и воспалительных лабораторных показателей, таких как СРБ, СОЭ, Д-димер, фибриноген, которые совместно являются предикторами тромбоза, становится визитной карточкой COVID-19.

Пациенты с тяжелой степенью коронавирусной инфекции, сталкиваются с повышенным риском тромбоза, несмотря на стандартную тромбопрофилактику [27, 28]. Это поднимает важный клинический вопрос о том, может ли антикоагуляция в терапевтических дозах снизить риск тромбообразования без существенного увеличения риска серьезных кровотечений. Во всем мире было начато более 20 рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих АКТ в усиленных дозах или лечение в терапевтических дозах со стандартными протоколами АКТ.

В многоцентровом исследовании HER-COVID (2022) были задействованы пациенты с COVID-19, которые были рандомизированы на стандартные профилактические дозы НМГ или НФГ в сравнении с эноксапарином в терапевтических дозах [68]. Исследование HER-COVID (2022) показало снижение тромбоэмболии и смертности от применения НМГ в терапевтических дозах у пациентов с высоким уровнем Д-димера. В РКИ отмечено, что положительного эффекта от применения лечебной дозы АКТ не выявлено у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. Это может указывать на то, что лечебный эффект гепаринов может быть положительным на ранних стадиях заболевания для предотвращения как макрососудистого, так и микрососудистого тромбоза, до того, как возникнет необратимое гипервоспалительное состояние и цитокиновый шторм, вызывающий тромбообразование [213].

По результатам масштабного мультиплатформенного исследования АТТАСС,

ACTIV-4a и REMAP-CAP (2021), отмечено, что применение терапевтических доз НМГ, у пациентов, находящихся в ОРИТ в тяжелом состоянии, не снижает общую летальность [117]. Однако, у пациентов в стабильном состоянии, напротив АКТ в терапевтических дозах увеличила количество дней без ИВЛ по сравнению с обычной тромбопрофилактикой и составила 98,6% (ОШ 1,27; ДИ 95% (1,03-1,58)). АКТ в терапевтических дозах была полезной независимо от исходного уровня Д-димера. Таким образом, лечебная доза АКТ, не была эффективной у тяжелых пациентов, но имела преимущество у стабильных больных, находящихся в отделении общего профиля.

Поскольку инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 вызывает нарушение регуляции воспалительной реакции, которая может привести к активации свертывания крови и потенциально способствовать органной недостаточности, гепарины могут уменьшить использование органной поддержки за счет неантикоагулянтных свойств: антитромботических, противовоспалительных и, возможно, противовирусных свойств [234].

По результатам исследования INSPIRATION (2021) среди пациентов, поступивших в ОРИТ, антикоагулянты в промежуточных дозах по сравнению со стандартными профилактическими дозами не привели к существенной разнице в частоте ВТЭО или смертности в течение 30 дней [115].

Sadeghipour P. и соавторы (2021) указывают на то, что неоправданно рутинное применение антикоагулянтов в промежуточных дозах у пациентов, поступивших в ОРИТ с COVID-19 [115]. Эти исследования еще раз подтверждают то, что гепарин в терапевтических дозах не может влиять на каскад воспаления, тромбоза у пациентов с прогрессирующим заболеванием. Поэтому назначение АКТ на ранних стадиях заболевания способствует положительному терапевтическому эффекту от лечения в целом.

Полученные результаты также согласуются с исследованием Perera U.S. и соавторов (2021), которые отметили, что стандартная профилактическая доза и промежуточная доза эноксапарина существенно не различались в предотвращении смерти или тромбоза через 30 дней [212].

В поддержку этому приведены данные Cosmi B. и соавторов (2023), которые

также провели сравнение промежуточной и профилактических доз АКТ в исследовании INHIXACOV19 (2023) [150]. По результатам РКИ промежуточная доза гепарина безопасна и потенциально оказывает положительное влияние на клиническое течение COVID-19 у пациентов, не находящихся в критическом состоянии.

Исследование BEMICOP (2022), в котором у пациентов, госпитализированных с нетяжелой пневмонией, но повышенным уровнем Д-димера, применение короткого курса бемипарина в терапевтических дозах, также не улучшило клинических исходов заболевания по сравнению со стандартными профилактическими дозами [231]. Первичный результат эффективности (летальность, перевод в ОРИТ, развитие ВТЭО) имел место у 7 пациентов (22%) в группе терапевтической дозы и у 6 пациентов (18%) в группе профилактической дозы (разница в абсолютном риске 3,6% [95% ДИ], -16% -24%]; отношение шансов 1,26 [95% ДИ, 0,37-4,26]; $p = 0,95$).

Сравнение терапевтической дозы гепарина по сравнению с профилактической у пациентов со средней тяжестью коронавирусной инфекции отражены в исследовании RAPID COVID (2021) [200]. По результатам исследования, терапевтическая доза гепарина не была достоверно связана со снижением смертности, возникновения ВТЭО и перевода пациента на ИВЛ, но вероятность смерти через 28 дней была снижена. Однако при использовании терапевтической дозы гепарина отмечено значительное снижение вероятности смерти от всех причин при низком риске крупных кровотечений. Таким образом, в сочетании с опубликованным выше мультиплатформенным исследованием АТТАСС, АСТIV-4a и REMAP-CAP, исследование предполагает, что терапевтический гепарин полезен у пациентов со средней тяжестью заболевания.

1.2.2. ПОАК в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией

Появление ПОАК стало значимым событием во многих сферах медицины, и при лечении пациентов с коронавирусной инфекцией не стало исключением (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота тромботических осложнений и кровотечений при использовании ПОАК у пациентов с COVID-19

Автор НАЗВАНИЕ РКИ (n)	Виды АКТ (Тяжесть COVID-19)	Тромботические осложнения			Кровотечения			ИВЛ	Смерть
		ВТЭО	ТГВ	ТЭЛА	Малые	Значимые	Большие		
Lopes RD ACTION (615)	Ривароксабан 20 мг или НМГ ЛД, vs НМГ ПД (Легкая и средняя)	6% vs 4% p=0,19	2% vs 2% p=1,00	4% vs 2% p=0,18	3% vs 12% p<0,001	1% vs 5% p=0,0039	2% vs 8% p=0,001	0% vs 1%	15% vs 14% p=0,91
Stone GW FREEDOM COVID (3398)	НМГ ПД vs НМГ ЛД или апиксабан 5 мг (Легкая и средняя)	13,2% vs 11,3% p=0,11	0,6% vs 0,4% p=0,28	0,3% vs 0,5% p=0,34	Н/Д	Н/Д	0,1% vs 0,4% p=0,18	8,4% vs 6,4% p=0,03	7,0% vs 4,9% p=0,01
Ursula Rauch- Kröhnert COVID- PREVENT (111)	НФГ ПД или ПОАК vs Ривароксабана ПрмД (Средняя и тяжелая)	21,4% vs 10,9 p=0,264	Н/Д	7,1% vs 1,8%	1,8% vs 1,8%	5,4% vs 3,6%	0% vs 1,8%	Н/Д	1,8% vs 3,6%
Kumar D (228)	Ривароксабан ПД vs НМГ ПД (Легкая и средняя)	3,5% vs 14,2% p=0,005	Н/Д	Н/Д	Н/Д	0,9% vs 2,7% p=0,304	Н/Д	Н/Д	Н/Д

Примечание - РКИ - рандомизированное клиническое исследование, ПД - профилактическая доза, ПрмД - промежуточная доза, ЛД - лечебная доза, ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ - тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, Н/Д - нет данных НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты

Оценка эффективности ПОАК у больных с COVID-19 проводилась в исследовании FREEDOM COVID (2023), где пациенты были рандомизированы на эноксапарин в профилактической дозе ($n=1141$), эноксапарин в терапевтической дозе ($n=1136$) или апиксабан в терапевтической дозе ($n=1121$) [108]. За 30-дневный срок ВТОЭ выявлено у 13,2% пациентов в группе профилактических доз и у 11,3% пациентов в группах комбинированных терапевтических доз (ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,69-1,04; $P=0,11$).

В рандомизированных клинических исследованиях нельзя не отметить и противоречивые данные, когда лечебная доза АКТ также не имела преимущества в сравнении с профилактической. К примеру особенностью исследования ACTION COVID-19 (2021), является исследование Ривароксабана, или НМГ/НФГ в лечебной дозе против стандартной профилактической [229]. По результатам данного исследования у пациентов, с повышенной концентрацией Д-димера, терапевтическая антикоагуляция ривароксабаном или эноксапарином не улучшала клинические исходы и усиливала кровотечение по сравнению с профилактической антикоагулянтной терапией.

В исследовании COVID-PREVENT (2023), проводилось сравнение лечебной дозы ривароксабана и профилактической дозы НФГ в течение не менее 7 дней с последующей профилактической АКТ ривароксабаном у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции [148]. По результатам исследования частота ВТЭО составила 10,9% случаев в группе ривароксабана и у 21,4% в группе НФГ (ОР 0,5; 95% ДИ 0,15-1,67; $p=0,264$). Терапевтическая антикоагуляция ривароксабаном по сравнению с профилактической дозой гепарина не улучшила показатели клинического исхода у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

Kumar D. и соавторы (2022) отметили, что применение ривароксабана превосходило применение эноксапарина в профилактическом лечении коагулопатии, связанной с инфекцией SARS CoV-2 легкой и умеренной степени тяжести [178]. Первичный результат эффективности (частота ВТЭО) имел место в 3,5% случаев в группе ривароксабана по сравнению с 14,2% случаев в группе

эноксапарина, при коэффициенте риска 0,207 (95% ДИ, 0,069-0,621; $P = 0,005$). Результат безопасности имел место у 4,3% пациентов в группе ривароксабана и 12,4% пациентов в группе терапии эноксапарином ($p = 0,032$) (коэффициент риска 0,328; 95% ДИ, 0,118-0,910).

Таким образом, приведенные исследования показывают преимущество применения ПОАК у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции для профилактики ВТЭО, тогда как при тяжелой степени заболевания отдается предпочтение парентеральным формам АКТ.

1.2.3. Альтернативные средства профилактики ВТЭО

Привлекательным направлением для борьбы с коагулопатией у пациентов с COVID-19 является применение альтернативных лекарственных препаратов для профилактики ВТЭО. Особое место занимает антитромбоцитарная терапия, применение ангиопротекторов, ингибитора тканевого фактора (ТФ) - рекомбинантного нематодного антикоагулянтного белка с2 (rNAPc2).

Эффективность и безопасность профилактической антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии клопидогрелем в полных дозах у критически больных пациентов с COVID-19 проведено в исследовании COVID-РАСТ (2022) [62]. Сравнивая стратегии антикоагулянтной терапии, большая доля положительных результатов была достигнута при приеме полных доз антикоагулянтов (12,3%) по сравнению со стандартными дозами профилактических антикоагулянтов (6,4%) (коэффициент положительных результатов 1,95 [95% ДИ 1,08-3,55]); $p=0.028$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота тромботических осложнений и кровотечений при использовании других антитромботических препаратов у пациентов с COVID-19

Автор НАЗВАНИЕ РКИ (n)	Виды АКТ (Тяжесть COVID-19)	Тромботические осложнения			Кровотечения			ИВЛ	Смерть
		ВТЭО	ТГВ	ТЭЛА	Малые	Значимые	Большие		
Bohula EA COVID-РАСТ (382)	НМГ ПД vs НМГ ЛД vs клопидогрел (Тяжелая)	14,7% vs 9,4%	8,4% vs 4,7%	3,7% vs 3,1%	Н/Д	0,5% vs 7,9% p=0,002	0,5% vs 2,1% p=0,19	Н/Д	16,8% vs 18,8%
Hess CN ASPEN- COVID-19 (160)	rNAPc2 vs ЛД НМГ/НФГ (Средняя и тяжелая)	3,8% vs 5,6% p=0,44	Н/Д	Н/Д	Н/Д	31,6% vs 22,5% с p=0,21	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Gonzalez- Ochoa AJ (243)	Сулодексид vs плацебо (Легкая)	2% vs 2% p=0,96	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	0% vs 0,8% p=0,48	2% vs 5% p=0,29	2% vs 6% p=0,19
Connors JM ACTIV-4B (657)	Аспирин vs Апиксабан 2,5 мг vs Апиксабан 5 мг vs плацебо (Легкая)	0%	0,7% на аспирине	0%	2,0% vs 4,5% vs 6,9%	Н/Д	Н/Д	0%	0,7% vs 1,4%
Ramacciotti E MICHELLE (320)	Ривароксабан 10 vs плацебо (Легкая)	Н/Д	Н/Д	3,14% vs 9,43% p=0,0293	Н/Д	2,52% vs 1,89% p=0,7034	Н/Д	Н/Д	2,52% vs 5,66% p=0,169

Примечание - РКИ - рандомизированное клиническое исследование, ПД - профилактическая доза, ЛД - лечебная доза, ВТЭО - венозные тромбозмболические осложнения, ТГВ - тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбозмболия легочной артерии, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты

Первичная конечная точка безопасности (смертельное или опасное для жизни кровотечение) наступила у 4 (2,1%) при приеме полной дозы и у 1 (0,5%) при приеме стандартной дозы ($p=0,19$); вторичная конечная точка безопасности (кровотечение средней или тяжелой степени) была достигнута у 15 (7,9%) по сравнению с 1 (0,5%) ($p=0,002$).

Таким образом, пациентов с тяжелой степенью COVID-19 применение полных доз антикоагулянтов, но не клопидогреля, уменьшало тромботические осложнения с увеличением кровотечения, и не приводило к явному увеличению смертности.

Амбулаторное исследование по профилактике тромбоза ACTIV-4B (2021) было разработано для сравнения антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии среди 7000 амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19 [114]. Различия в риске первичной конечной точки (возникновение ВТЭО, госпитализация в стационар и смерть) по сравнению с плацебо составили 0,0% (95% ДИ не поддается расчету) в группе аспирина, 0,7% (95% ДИ от -2,1% до 4,1%) в группе 2,5 мг апиксабана и 1,4% (95% ДИ от -1,5% до 5,0%) в группе 5 мг апиксабана. Различия в риске кровотечений по сравнению с плацебо составили 2,0% (95% ДИ, от -2,7% до 6,8%), 4,5% (95% ДИ, от -0,7% до 10,2%) и 6,9% (95% ДИ, от 1,4% до 12,9%) среди участников, начавших терапию в группах аспирина, профилактического апиксабана и терапевтического апиксабана соответственно, хотя ни одна из них не была значительной.

По данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» нет доказательств целесообразности широкого применения антиагрегантов для профилактики ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией [8]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями антиагреганты применяются с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, и не должны отменяться в условиях COVID-19, их прием должен быть продолжен.

Вирус SARS-CoV-2 может вызывать несколько системных осложнений, зависящих от эндотелия сосудов, поэтому перспективным направлением является исследование препаратов, которые способны оказывать плеiotропное действие на

эндотелий, что может оказаться эффективным [206]. Поверхностный слой эндотелия в лёгких играет важнейшую роль в иммунном ответе на инфекцию SARS-CoV-2 как в качестве эффектора, так и в качестве органа-мишени [144]. Имеются доказательства включения вируса в эндотелий и диффузного воспаления (эндотелиита), которые вызывают системное высвобождение воспалительных цитокинов [168]. Возникающее в результате провоспалительное и протромботическое состояние может вызывать микрососудистый тромбоз что может объяснять нарушение системной функции различных сосудистых русел и их клинические последствия проявляются редкими форма тромбозов, различной локализации, что также характерно именно для коронавирусной инфекции [119, 193]. Являясь предшественником синтеза гликозаминогликанов, сулодексид может помочь восстановить повреждённый гликокаликс эндотелия и предотвратить его дальнейшую деградацию [93, 200]. Это улучшение восстанавливает функцию эндотелиального барьера и позволяет эндотелию лучше регулировать выработку ключевых воспалительных молекул, одновременно снижая реакцию на них [10]. Антитромботическое и профибринолитическое действие сулодексида может быть по-прежнему значительным в условиях прокоагулянтного состояния, вызванного SARS-CoV-2. Наконец, сулодексид также снижает риск кровотечений по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами [63].

Gonzalez-Ochoa A.J. и соавторы (2021) провели рандомизированное плацебо-контролируемое амбулаторное исследование, в которое были включены 243 пациента [214]. Из них 124 получали сулодексид и 119 - плацебо. Только 17,7% пациентов в группе сулодексида потребовалась госпитализация по сравнению с 29,4% в группе плацебо ($p=0,03$). При использовании сулодексида меньшему количеству пациентов требовалась кислородотерапия, в сравнении с плацебо (30% против 42%, $p = 0,05$). Не было выявлено различий между группами по тромбозэмболическим явлениям, крупным кровотечениям или смертности. Применение сулодексида в реальной клинической практике наиболее оправдано, когда отсутствует возможность назначения АКТ, за счет высоких рисков кровотечения.

Также среди амбулаторных плацебо-контролируемых исследований заслуживает внимание исследование MICHELLE (2022), в котором у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг в день в течении 35 дней наблюдалось снижение количества ВТОЭ по сравнению с отсутствием АКТ после выписки [194, 201]. ВТОЭ возникло у 5 (3,14%) из 159 пациентов, получавших ривароксабан, и у 15 (9,43%) из 159 пациентов, получавших плацебо (ОР 0,33, 95% ДИ 0,13-0,90; $p=0,0293$). комбинация серьезных, клинически значимых незначительных и других кровотечений произошла у 4 (2,52%) из 159 пациентов, получавших ривароксабан, и у 3 (1,89%) из 159 пациентов, не получавших антикоагулянты (ОР 1,33, 95% ДИ 0,30-5,88; $p=0,7034$)

Как уже было отмечено, тромбоз и воспаление занимают центральное место в коагулопатии, ассоциированной с COVID-19. Тканевой фактор (ТФ) - фактор нарушения свертываемости крови и воспаления при вирусных инфекциях, может быть терапевтической мишенью при коронавирусной инфекции [162]. ASPEN-COVID-19 (2023) было международным РКИ по изучению применения рекомбинантного нематодного антикоагулянтного белка с2 (rNAPc2) у пациентов с коронавирусной инфекцией [176]. По результатам исследования у пациентов, получавших rNAPc2, наблюдалось меньше ВТОЭ, чем у пациентов, получавших гепарин (6 (8%) против 9 (11%); $p=0,44$). Частота значимых кровотечений, возникших в процессе лечения, была одинаковой в обеих группах (31,6% при использовании rNAPc2 и 22,5% при использовании гепарина, $p=0,21$).

В реальной клинической практике необоснованным считается игнорирование механической профилактики ВТОЭ, что требует дальнейшего исследования. Основным показанием к ее применению является ограничение к использованию АКТ: активное кровотечение или критически низкий уровень тромбоцитов ($<25-30 \times 10^9/\text{л}$) [92]. В литературе встречаются данные, где использование эластической компрессии (ЭК) в дополнение к антикоагулянтной профилактикой низкомолекулярным гепарином (НМГ) у пациентов в ОРИТ и иммобилизованных лиц является оправданным для снижения ВТОЭ [41, 142]. Недавнее исследование показало, что у лиц с наличием 11 и более баллов Caprini

интермиттирующая пневматическая компрессия в дополнение к НМГ и противоэмболическому трикотажу обеспечивает снижение риска послеоперационных ВТЭО на 90% [151].

Заключение. Таким образом, проведенные исследования расширили представление применения известных антикоагулянтов в совершенно новых условиях - пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Данное обстоятельство особенно интересно с практической точки зрения, потому что антикоагулянты применялись при разной степени тяжести основного заболевания, что позволило выявить плюсы и минусы не только вариантов антикоагулянтов, но и оценить эффективность и безопасность режима дозирования. Из приведенных клинических исследований можно подчеркнуть то, что НМГ обладают не только антикоагулянтными свойствами, но также и противовоспалительными, за счет чего при их приеме наблюдается снижение показателей воспаления. Применение лечебных доз парентеральных антикоагулянтов оправдано у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции, и неоправданно у пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Данные мировых исследований показывают преимущество применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, тогда как при тяжелой степени заболевания отдается предпочтение парентеральным формам антикоагулянтов. Среди альтернативных фармакологических методов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений является назначение сулодексида, который обладает не только антикоагулянтными свойствами, но также воздействует на эндотелий, при этом снижает риск кровотечений по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами. Таким образом, ученые и клиницисты всего мира совместно преодолев стихию пандемии COVID-19, получили новые знания, разработали алгоритмы ведения пациентов с самым опасным заболеванием последних десятилетий, и их работа должна быть не забыта следующим поколениям, которым она может принести пользу.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические методы исследования и характеристика пациентов

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в период с июля 2021 г. по январь 2022 г.

По дизайну исследование организовано как проспективное наблюдательное, местом проведения которого являлись два ковидных госпиталя г. Рязань в ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Рязань и ГБУ РО «Областная клиническая больница».

В исследование включено 370 пациентов с COVID-19, среди которых было 135 мужчин и 235 женщин. Средний возраст пациентов составил 61,1 (23-93) год.

Этические аспекты

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 11 октября 2020 г.). Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05143567 от 3 декабря 2020 г.). Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет, у пациентов с COVID-19, который был подтвержден лабораторным ПЦР тестом и данными КТ органов грудной клетки.

Критерии невключения из исследования: возраст менее 18 лет, беременность или кормление грудью, наличие исходной тромбоцитопении, противопоказания для применения АКТ, крайне тяжелые или агонирующие больные при поступлении.

Лечение новой коронавирусной инфекции проводилось согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика,

диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» и включало патогенетическую терапию (глюкокортикостероиды), этиотропную терапию (противовирусные препараты), симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты, мукоактивные, бронхолитические средства), кислородотерапию [8].

Пациентам в ходе лечения основного заболевания назначали АКТ и в зависимости от назначенного антикоагулянта больные разделены на следующие группы: получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ) - 190 человек; нефракционированный гепарин (НФГ) - 123 человека; постоянно принимавшие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) по поводу сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий) - 57 человек (Рисунок 1)

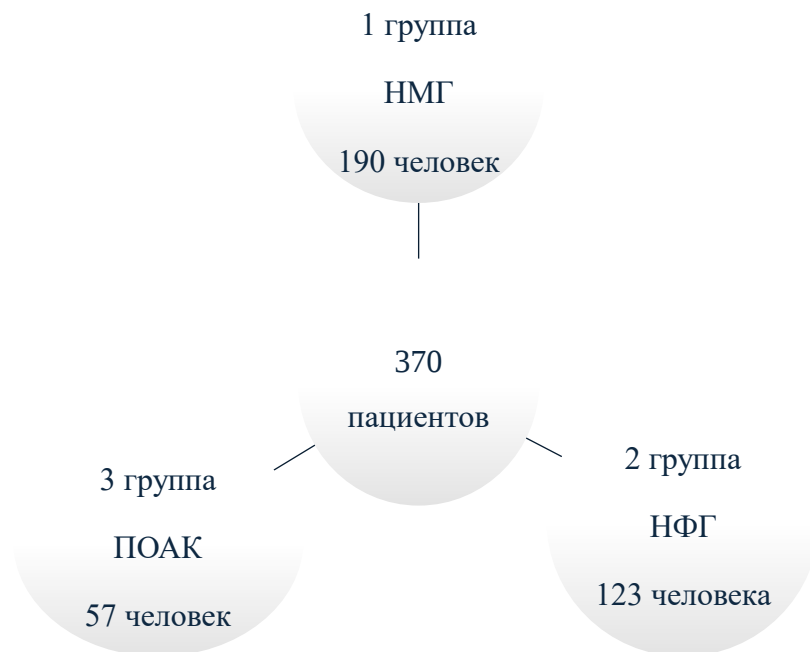


Рисунок 1 – Группы исследования пациентов с COVID-19, получавших разные виды антикоагулянтной терапии

Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» доза АКТ включает профилактическую, которая назначалась всем пациентам при поступлении и лечебную дозу, которая подразумевала внутривенную инфузию НФГ под контролем АЧТВ или подкожное введение НМГ в дозе 1 мг/кг 2 раза в день [8]. Кроме того, у определенной категории пациентов применялась

промежуточная доза, которую врач применял у пациентов с факторами риска ВТЭО (ожирение, посттромбофлебитический синдром, варикозное расширение вен нижних конечностей).

Среди пациентов было проведено исследование, которое включало В 69 пациентов без эластической компрессии и 65 пациентов, которым применялся профилактический компрессионный трикотаж одной фирмы производителя. Подбор трикотажа проводился индивидуально с учетом окружности бедер, голени и роста.

Всем пациентам на момент госпитализации проводилась оценка клинично-анамнестических данных (пол, возраст, сопутствующая патология, эпидемиологический анамнез), физикальный осмотр (оценку видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аускультацию легких, пальпацию лимфатических узлов; термометрию, оценку уровня сознания, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, пульсоксиметрию с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии), лабораторная диагностика (ПЦР тест, общий анализ крови, биохимия крови, коагулограмма).

Среди инструментальных методов исследования проводились электрокардиография (ЭКГ), пульсоксиметрия, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). С целью скрининга ВТЭО проводилось УЗДС вен нижних конечностей (аппарат MyLab X6 Esaote, Италия) всем пациентам при поступлении, если был перевод в ОРИТ и в конце стационарного лечения. Использовался линейный датчик с частотой 3-12 МГц и конвексный датчик с частотой 3-5 МГц. Линейный датчик использовался для исследования общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, устья глубокой бедренной вены, подколенной вены и вен голени. Конвексный датчик применялся для визуализации наружной и общей подвздошных вен.

При поступлении и в конце терапии для оценки динамики течения заболевания выполняли КТ легких (аппарат Siemens Emotion 16, Германия). Для объективной оценки объема вирусного поражения легких рентгенологами использовался

единый стандарт классификации вирусных пневмоний по степени тяжести, где КТ-0 - отсутствие признаков вирусной пневмонии; КТ-1 - легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25% (Рисунок 2); КТ-2 - умеренная пневмония, поражено 25-50% легких (Рисунок 3); КТ-3 - среднетяжелая пневмония, поражено 50-75% легких (Рисунок 4); КТ-4 - тяжелая форма пневмонии, поражено > 75% легких (Рисунок 5).

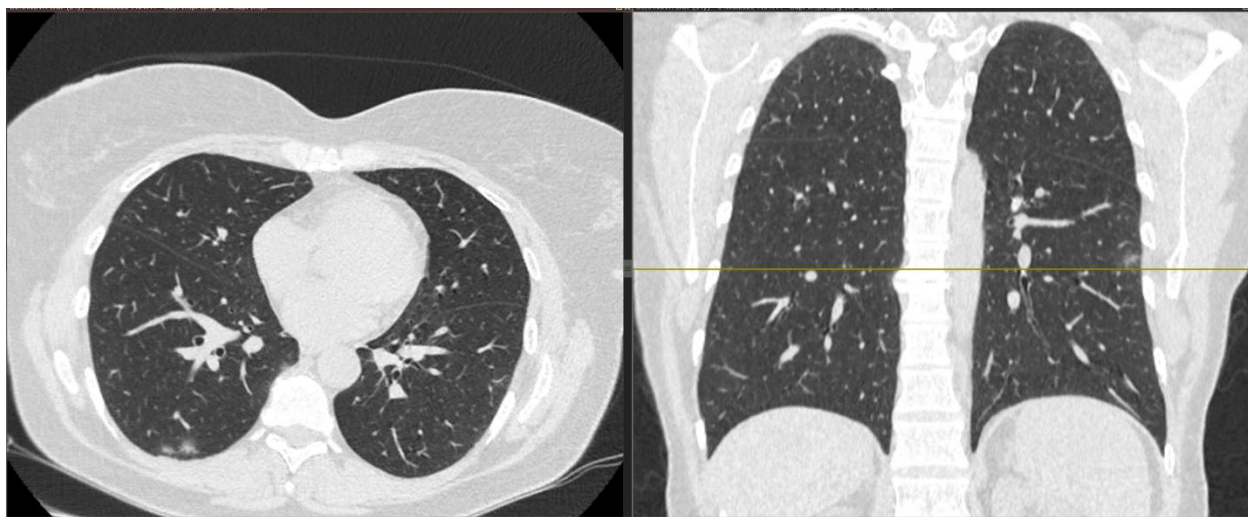


Рисунок 2 – Компьютерная томограмма пациента с объемом поражения легких, соответствующим признакам КТ 1

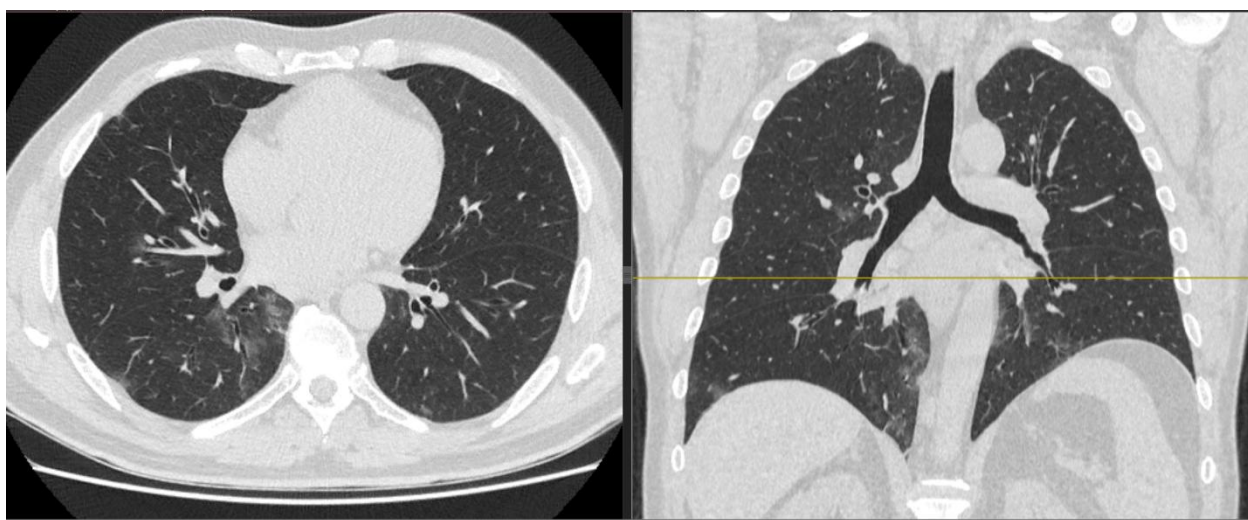


Рисунок 3 – Компьютерная томограмма пациента с объемом поражения легких, соответствующим признакам КТ 2

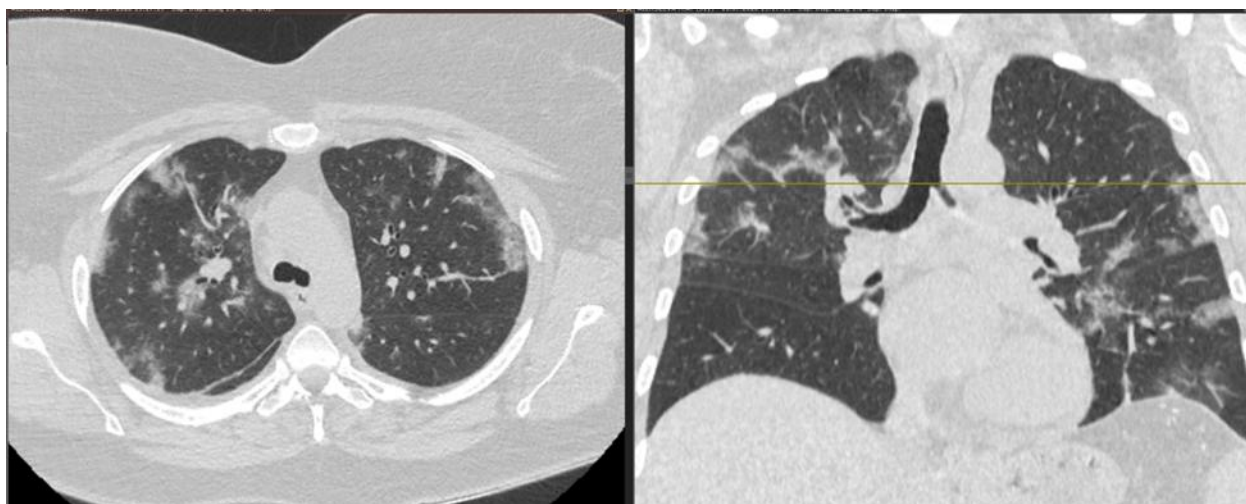


Рисунок 4 – Компьютерная томограмма пациента с объемом поражения легких, соответствующим признакам КТ 3

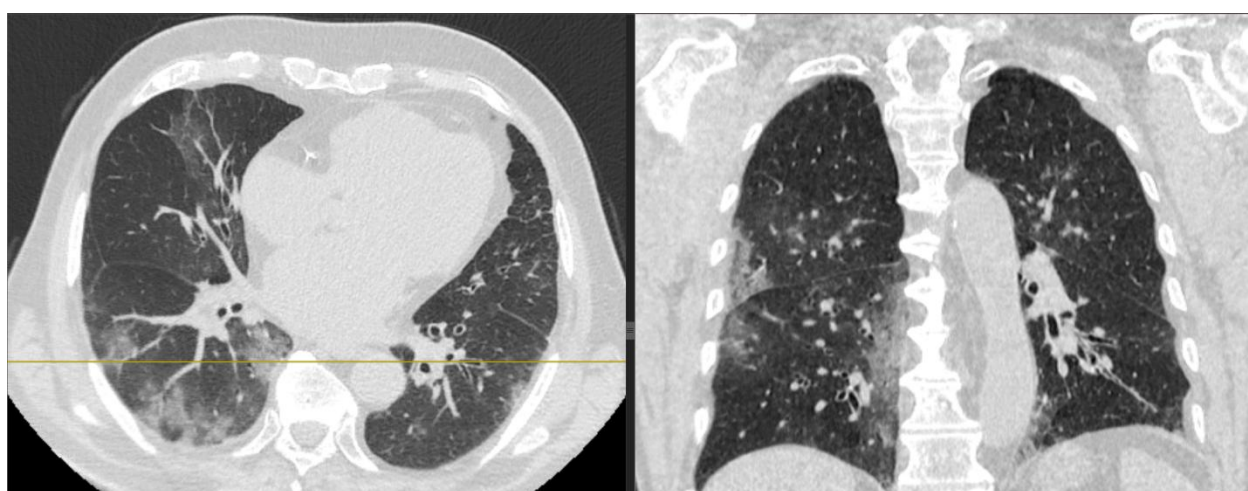


Рисунок 5 – Компьютерная томограмма пациента с объемом поражения легких, соответствующим признакам КТ 4

Анализ указанных выше данных в совокупности разделяют пациентов по степени тяжести коронавирусной инфекции, которая в исследовании представлена согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» на легкое течение, среднетяжелое течение, тяжелое течение, крайне тяжелое течение заболевания [8].

Классификация COVID-19 по степени тяжести

Легкое течение

1. Т тела $<38^{\circ}\text{C}$,
2. кашель, слабость, боли в горле;
3. Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение

1. Т тела $> 38^{\circ}\text{C}$;
2. ЧДД $> 22/\text{мин}$
3. Одышка при физических нагрузках;
4. Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
5. $\text{SpO}_2 < 95\%$;
6. СРБ сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$.

Тяжелое течение

1. ЧДД $> 30/\text{мин}$;
2. $\text{SpO}_2 \leq 93\%$;
3. $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ мм рт.ст.}$;
4. Снижение уровня сознания, агитация;
5. Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час);
6. Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
7. Лактат артериальной крови $> 2 \text{ ммоль/л}$; qSOFA > 2 балла.

Крайне тяжелое течение

1. Стойкая фебрильная лихорадка;
2. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
3. Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ);
4. Септический шок;
5. Полиорганная недостаточность;
6. Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного

поражения критической степени или картина ОРДС.

При ухудшении состояния пациента за время лечения, больные переводились в ОРИТ. В реанимации проводилась оценка частоты перевода пациента на ИВЛ, НИВЛ в зависимости от варианта антикоагулянтной профилактики. Кислородную терапию проводили на аппарате Draeger (Германия).

Лабораторные методы исследования

Среди лабораторных показателей проанализированы результаты стандартных лабораторных показателей коагуляции:

1. Протромбиновое время (ПВ; диапазон нормальных значений: 9,8-12,2 сек)
2. Международное нормализованное отношение (МНО; диапазон нормальных значений: 0,81-1,25)
3. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; диапазон нормальных значений: 12,6-28,7 сек)
4. Д-димер (диапазон нормальных значений: $\leq 0,5$ мг/л)
5. Фибриноген (диапазон нормальных значений: 1,8-3,5 г/л)
6. Тромбоциты (диапазон нормальных значений: $100-400 \times 10^9/\text{л}$)

Лабораторные показатели воспаления:

1. Лейкоциты (диапазон нормальных значений: $4,0-10,0 \times 10^9/\text{л}$)
2. С-реактивный белок (СРБ; диапазон нормальных значений: ≤ 5 мг/л)
3. Ферритин (диапазон нормальных значений: 10-200 мкг/л)
4. Прокальцитонин (ПКТ; диапазон нормальных значений: $\leq 0,5$ нг/мл)

Специфические маркеры воспаления и тромбоза:

1. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1; диапазон нормальных значений: $\leq 60,2$ пг/мл),
2. Интерферон-гамма-индуцированный белок-10 (interferon gamma-inducible protein-10, IP-10; диапазон нормальных значений: 28,6-71,2 пг/мл)

Маркеры апоптоза тромбоцитов:

1. Фосфатидилсерин (Phosphatidylserine (PS); диапазон нормальных значений: 17,24-96,70 нг/мл)

2. Кальретикулин (Calreticulin (CRT); диапазон нормальных значений: 4,73-15,59 нг/мл).

Общий анализ крови выполняли на анализаторе Sysmex XS 1000i (Sysmex Corporation, Япония), биохимический анализ крови - на анализаторе Sapphire 400 U (Hirose Electronic System Co., Ltd., Япония), коагулограмму - на анализаторе Sysmex CS-2000i (Sysmex Corporation, Япония).

Лабораторные исследования специфических маркеров воспаления и апоптоза выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с использованием набора для иммуноферментного анализа человека «Cloud-Clone Corporation» (Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Содержание MCP-1, IP-10, фосфатидилсерина и кальретикулина измеряли в сыворотке крови, которую получали центрифугированием 5 мл образца цельной крови и хранили при -80°C до дальнейшего использования.

Критерии оценки результатов

Основной конечной точкой эффективности АКТ служил симптоматический и/или инструментально верифицированный случай ВТЭО, включающий тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) с источником в нижних конечностях, верифицированная по данным компьютерной томографии (КТ) легких с контрастированием. Также учитывались данные аутопсии, по которым можно было выявить изолированную ТЭЛА без источника.

Безопасность АКТ оценивалась по выявлению случаев развития значимых и больших кровотечений, критерии которых были установлены Комитетом Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on

Thrombosis and Haemostasis, ISTH) в 2005 году [7].

Основными критериями **больших кровотечений** являются:

1. кровотечение с летальным исходом;
2. кровотечение определенной локализации интраокулярное, внутрисуставное, ретроперитонеальное, наружное желудочно-кишечное;
3. кровотечение, приведшее к снижению гемоглобина на 20 г/л и более;
4. кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии;
5. кровотечение с последующим хирургическим вмешательством.

К **значимым кровотечениям** относятся:

1. небольшое кровотечение с нарушением показателей гемодинамики;
2. кровотечение, приведшее к госпитализации;
3. подкожная гематома площадью больше, чем 25 см² (или 100 см² при травматическом генезе);
4. повторяющееся носовое кровотечение длительностью более 5 минут, или приведшее к вмешательству (тампонаде или электрокоагуляции);
5. десневые кровотечения, возникшее спонтанно, или длящееся более 5 минут;
6. спонтанная макроскопическая гематурия, или гематурия более 24 часов после вмешательства на мочеполовой системе;
7. макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение, включающее, по крайней мере, 1 эпизод ректального кровотечения;
8. кровохарканье при отсутствии подозрений на ТЭЛА;
9. другие кровотечения, приведшие к медицинскому вмешательству, незапланированному визиту к врачу, прерыванию лечения, ассоциированные с болью и/или снижением физической активности.

К **малым (небольшим) кровотечениям** относятся все остальные случаи геморрагий, не отвечающие критериям больших и клинически значимых кровотечений.

Статистический анализ

Однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии использовались для оценки того, являются ли параметры коагуляции или воспаления, полученные в ходе первоначальной клинической оценки, предикторами кровотечений или тромботических осложнений, диагностированных во время госпитализации.

Базы данных по исследуемым пациентам были сформированы в таблицах MS Office Excel (Microsoft, США). Статистический анализ базовых результатов клинического исследования проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States).

Качественные показатели представлялись абсолютными числами (n) и процентами (%), их анализ производился с использованием критериев Хи-квадрат Пирсона и Фишера.

Распределение количественных показателей оценивалось с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении средние значения представлялись средней арифметической со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$), для сравнения несвязанных совокупностей применялся t-критерий Стьюдента с оценкой равенства дисперсий по критерию Ливиня, связанных - t-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом (Me , Q_1 - Q_3), для сравнения несвязанных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни, для связанных – Уилкоксона.

При множественном сравнении использовался дисперсионный анализ, в том числе критерии Краскелла-Уоллеса и Фридмана с дальнейшими апостериорными попарными сравнениями. Для построения прогностических моделей использовался ROC-анализ, логистическая регрессия, расчет отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР). Критический уровень значимости $p \leq 0,05$ (двусторонняя p).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Оценка факторов риска ВТЭО, эффективность и безопасность различных вариантов АКТ у пациентов с коронавирусной инфекцией

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.Б. Филимонов [и др.]. – Текст: непосредственный // Флебология. – 2022 – Т.16, № 2. – С. 122-129. – (Соавт.: Мжсаванадзе Н.Д., Агапов А.Б., Головченко А.С.) DOI: 10.17116/flebo202216021122.

2. Анализ факторов риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 243-254. – (Соавт.: Мжсаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А.) DOI: 10.17816/PAVLOVJ110956

Базовым компонентом комплексного лечения коронавирусной инфекции является АКТ, которая зарекомендовала себя при лечении и профилактики ВТЭО в различных отраслях медицины [8, 47]. Назначение оптимальной АКТ является актуальным вопросом и в настоящее время, так как необходимо учитывать не только анамнестические и лабораторные данные: сопутствующая патология, вес пациента, факторы риска, лабораторные показатели, но и новые патофизиологические процессы, которые наблюдаются при различных системных воспалительных заболеваниях [65, 169].

Для профилактики ВТЭО у данной категории пациентов необходимо учитывать не только показатели коагулограммы, но и маркеров воспаления [80]. Клиницисты объединили данные лабораторные маркеры в верификации эффективности лечения COVID 19, прогнозирования неблагоприятного исхода и выявления риска возможных тромботических осложнений [81, 91].

Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» разделяют варианты АКТ на низкомолекулярные

гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ) и прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), а дозу препаратов на профилактическую, промежуточную и лечебную [8]. Для стартового назначения АКТ необходимо учитывать факторы риска развития ВТЭО, а для этого уже в приемном покое проводится сбор анамнеза пациента, который указывает на возможные направления в использовании оптимального антикоагулянта.

Согласно нашему исследованию, пациенты получали 3 варианта АКТ (Таблица 4) Группы были сопоставимы по возрасту, но по гендерному признаку во всех группах женщин было больше, чем мужчин.

Таблица 4 – Характеристика сравниваемых групп больных (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
Возраст	63 (56-70)	61 (50,5-68)	63 (52,5-71)	0,213
Пол n (%)				0,003
- мужской	85 (4,7)	35 (28,2)	15 (26,8)	
- женский	105 (55,3)	89 (71,8)	41 (73,2)	
Больница n (%)				<0,001
- ОКБ	5 (2,6)	87 (70,2)	33 (58,9)	
- БСМП	185 (97,4)	37 (29,8)	23 (41,1)	
КТ, n (%)				0,025
-0	11 (5,8)	0 (0)	2 (3,6)	
-1	43 (22,6)	23 (18,5)	11 (19,6)	
-2	81 (42,6)	53 (42,7)	17 (30,4)	
-3	45 (23,7)	37 (29,8)	24 (42,9)	
-4	10 (5,3)	11 (8,9)	2 (3,6)	
Тяжесть COVID-19, n (%)				0,021
- Легкая	21 (11,1)	6 (4,8)	7 (12,5)	
- Средняя	94 (49,5)	50 (40,3)	19 (33,9)	
- Тяжелая	58 (30,5)	48 (38,7)	26 (46,4)	
- Крайне тяжелая	17 (8,9)	20 (16,1)	4 (7,1)	
Примечание - ОКБ - областная клиническая больница, БСМП -больница скорой медицинской помощи, КТ - компьютерная томография, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты				

При анализе двух ковидных госпиталей, развернутых в ОКБ и БСМП г. Рязань, отмечено, что НМГ часто применялись в госпитале БСМП в 97,4% случаев, НФГ использовался в госпитале ОКБ в 70,2% случаев, а ПОАК одинаково в обоих

больницах - 58,9% и 41,1 % случаев соответственно. Во всех «красных зонах» пациенты одинаково получали этиотропное, патогенетическое, симптоматическое лечение в равных условиях согласно клиническим рекомендациям [8].

Несмотря на различия в применяемых антикоагулянтах в разных госпиталях, пациенты были сопоставимы по объему вирусного поражения легких и степени тяжести коронавирусной инфекции, которая является более детальным параметром и в совокупности характеризует степень насыщение кислородом крови, гемодинамику, данные КТ легких.

При анализе анамнестических данных выявлена триада сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются во всех группах исследования: гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет (Таблица 5).

Таблица 5 – Сопутствующая патология в исследуемых группах (Me(Q₁-Q₃))

Показатель n (%)	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
Ожирение	76 (40)	66 (53,2)	9 (16,1)	<0,001*
ГБ	151 (79,5)	96 (77,4)	44 (78,6)	0,91
СД	59 (31,1)	43 (35)	15 (26,8)	0,531
ИБС	48 (25,3)	26 (21)	19 (33,9)	0,178
ФП	30 (15,8)	17 (13,7)	57 (100)	<0,001*
Онкология	22 (11,6)	9 (7,3)	5 (8,9)	0,431
БА	6 (3,2)	9 (7,3)	3 (5,4)	0,252
ХОБЛ	15 (7,9)	2 (1,6)	0 (0)	0,007
ЯБЖ	11 (5,8)	13 (10,5)	3 (5,4)	0,245
ПИКС	16 (8,5)	9 (7,3)	5 (8,9)	0,904
ХБП	39 (20,5)	7 (5,6)	6 (10,7)	0,001
ХЗВ	16 (8,4)	19 (15,3)	2 (3,6)	<0,001*
ВТЭО в анамнезе	4 (2,1)	12 (9,7)	0 (0)	0,001

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, ГБ -гипертоническая болезнь, ИБС -ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий, БА - бронхиальная астма, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБЖ - язвенная болезнь желудка, СД - сахарный диабет, ХБП - хроническая болезнь почек, ХЗВ - хронические заболевания вен, ВТЭО - венозные тромбозы и тромбоэмболии

Различия по ожирению: * - $p < 0,001$, НМГ-НФГ $p = 0,764$, НМГ-ПОАК $p = 0,024^*$, НФГ-ПОАК $p < 0,001$

Различия по фибрилляции предсердий: * - $p < 0,001$ НФГ-НМГ $p = 0,924$, НМГ-ПОАК $p < 0,013$, НФГ-ПОАК $p = 0,017$

Различия по хроническим заболеваниям вен: * - $p < 0,001$, НМГ-НФГ $p = 0,671$, НМГ-ПОАК $p = 0,003$, НФГ-ПОАК $p = 0,002^*$

Достоверные отличия отмечены между пациентами с ожирением, фибрилляцией предсердий и хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей. Пациентов с ожирением получавших ПОАК было значительно меньше, чем больных, принимавших парентеральные антикоагулянты, в тоже время, при фибрилляции предсердий наблюдается обратная тенденция. Пациенты, поступавшие в стационар с известным в анамнезе нарушением ритма, продолжали получать ПОАК в стационаре. Пациенты, у которых имелись ХЗВ нижних конечностей принимали в большей степени парентеральные формы антикоагулянтов.

Таким образом, выбор в назначении АКТ основывался на наличие факторов риска ВТЭО и сопутствующей патологии и принятие решения о назначении оптимального антикоагулянта возможно сделать уже на этапе поступления в стационар.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, у ряда пациентов происходило ухудшение состояния и данных больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), для усиления кислородной поддержки (Рисунок 6).

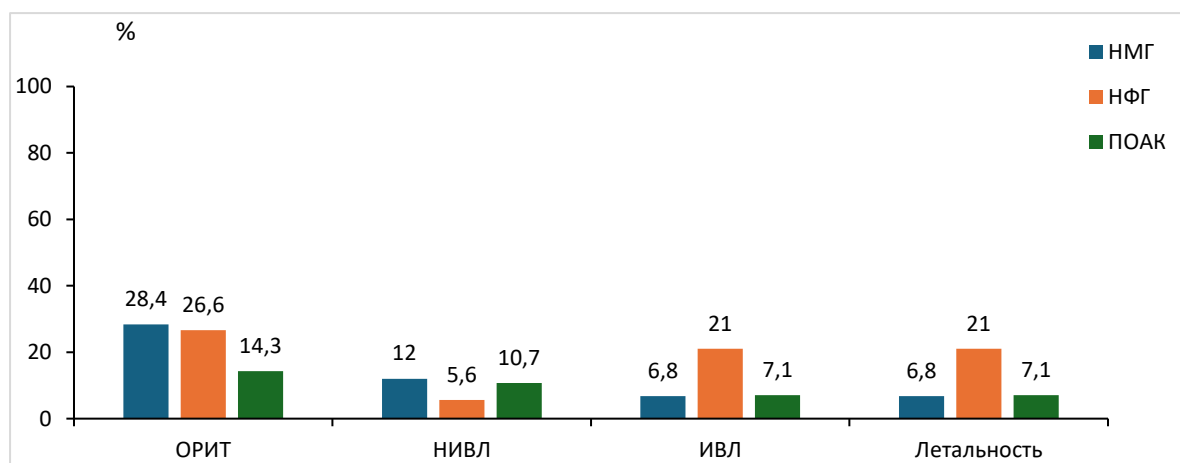


Рисунок 6 – Частота госпитализации в отделение реанимации применения, применение НИВЛ и ИВЛ, летальность в группах исследования

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - инвазивная вентиляция легких

Анализ пациентов в реанимации, позволил получить результаты о вариантах кислородной терапии, летальности в исследуемых группах в зависимости от назначенного антикоагулянта в начале лечения.

Перевод больного на ИВЛ по данным нашего исследования ухудшал прогноз на выздоровление, и высокая летальность наблюдалась во 2 группе - 21% случаев. Данное обстоятельство связано с прогрессированием объема вирусного поражения легких, что влечет за собой снижение сатурации и нестабильность гемодинамики.

Согласно проведенному многофакторному анализу применение ИВЛ в нашем исследовании повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$). Количество пациентов, которых было необходимо переводить на ИВЛ было больше во 2 группе, и они получали НФГ - 21 % случаев ($p<0,001$). Пациенты, принимавшие НМГ, показали хорошую выживаемость при тяжелой степени заболевания, так как у них использование ИВЛ было только в 6% случаев ($p<0,001$).

Возможно, данный феномен можно объяснить резистентностью к гепарину. По данным Veun R. и соавторов (2020) феномен резистентности к гепарину наблюдался до 80% пациентов с COVID-19, получавших НФГ, у которых существовала необходимость в высоких дозах препарата (более 35000 МЕ/сут.) для достижения целевого АЧТВ предположительно из-за увеличения фактора VIII уровня [233].

Перевод больного в отделение реанимации, где он получает интенсивную оксигенотерапию, требует от него иммобилизации, и именно там наиболее часто развиваются ВТЭО, По данным метаанализа включившего 42 исследования пациентов с коронавирусной инфекцией, общая частота развития ВТЭО составила 21% случаев, ТГВ - 20% случаев, ТЭЛА - 13% случаев. Частота данных осложнений увеличивалась у пациентов ОРИТ до 31% случаев ВТЭО, 28% случаев ТГВ и 19% случаев ТЭЛА [179].

Учитывая данное обстоятельство логично предположить, что у пациентов, находящихся в ОРИТ в тяжелом состоянии, необходимо использовать лечебные дозы АКТ. Однако, в мультиплатформенном исследовании REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC (2021) с участием более 1000 пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции, лечебная доза антикоагулянтов не увеличивала

вероятность дожить до выписки из стационара и с 95% вероятностью уступала профилактической АКТ [117]. Кроме того, пациентам, которым назначаются лечебные дозы НФГ в процессе достижения целевого АЧТВ, могут развиваться жизнеугрожающие кровотечения, если они протекают без мониторинга антитромботической активности с помощью анализа анти-фактора Ха. Мониторинг анти-Ха активности у пациентов, получающих НФГ, связан с лучшим достижением терапевтической антикоагуляции по сравнению с мониторингом АЧТВ, благодаря чему он сокращает время достижения терапевтического диапазона, а также улучшает продолжительность времени в терапевтическом диапазоне [143].

К сожалению, рутинное определение антифактора Ха в условиях ковидного госпиталя не всегда возможно из-за небольших объемов лаборатории и дороговизны метода, что также является ограничением нашего исследования. Однако, данные методики встречаются в основном в реанимационных отделениях и применяются у особо тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией [40, 232]

В дополнение к диффузному повреждению альвеол, что является отличительной чертой COVID-19, микрососудистый тромбоз в легочном кровообращении может нарушить газообмен, способствуя значительной гипоксемии, наблюдаемой у этих пациентов, что является специфическим фактором риска ВТЭО [165, 230]. Таким образом, несмотря на проводимую АКТ, возможно возникновения изолированного микротромбоза легочных артерий, который требует применения более усиленной кислородотерапии.

В условия реальной клинической практики исследование общих лабораторных показателей, дает ответы на важные вопросы о тактике лечения и выборе антикоагулянта. Оценка исходных параметров лабораторных показателей, указывает на то, что пациенты сопоставимы между собой, по общему анализу крови, коагулограмме и биохимическому анализу крови. Во всех группах исследования на момент поступления в госпиталь имеет место высокие концентрации провоспалительных маркеров (СРБ, ферритина) и показателей коагулограммы (фибриноген и Д-димер) (Таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели в исследуемых группах при поступлении (Me(Q₁-Q₃))

Показатель (Норма)	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
Эритроциты 3,5–5,5×10 ¹² /л	4,77 (4,41-5,08)	4,7 (4,3-5,03)	4,45 (4,2-4,83)	0,103
Гемоглобин 110–160 г/л	135 (122-145)	138 (129-147)	132 (125-139,5)	0,325
Тромбоциты 100–400×10 ⁹ /л	6,7 (4,7-9,2)	6,8 (4,9-8,95)	7,6 (5,35-11,65)	0,194
Лейкоциты 4,0–10,0×10 ⁹ /л	189 (144-260)	195 (166,5-256,5)	235,5 (174-322)	0,016
СОЭ 2–18 мм/ч	23 (11-33)	19 (8-33,5)	27 (15-43)	0,082
СРБ ≤5 мг/л	57,8 (24-101,3)	66,3 (38-126,9)	47,7 (17,2-104,4)	0,412
Ферритин 10-200 мкг/л	738 (210-967)	848 (596-953)	432,5 (278-884)	0,371
АЧТВ 12,6-28,7 сек	34,25 (25,9-36,8)	33,7 (27,8-40,5)	30,9 (27,8-36,8)	0,541
ПВ 9,8-12,2 сек	13,2 (12,2-14,2)	12,4 (11,2-13,4)	11,85 (10,9-13)	0,251
Фибриноген 1,8-3,5 г/л	6,2 (5,4-6,8)	5,5 (3,28-5,55)	4,4 (3-5,66)	0,061
МНО 0,81-1,25	1,11 (1,03-1,2)	1,06 (0,98-1,14)	1,06 (0,98-1,14)	0,301
Д-димер ≤0,5 мг/л	0,68 (0,4-0,75)	0,62 (0,37-1,01)	0,54 (0,39-0,84)	0,214

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии, полужирным шрифтом выделены значимые отличия.

Анализ динамики лабораторных анализов, показал, что в конце стационарного лечения отмечено снижение концентрации воспалительных маркеров у всех пациентов, но меньшая концентрация достигнута у пациентов 1 группы, получавших НМГ (СРБ - 5,8 (1,7-15) мг/л, p=0,004), ферритин - 364 (324-497) мкг/л, p=0,001 (Таблица 7)).

Таблица 7 – Лабораторные показатели в исследуемых группах в конце лечения (Me(Q1-Q3))

Показатель Норма	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
Эритроциты 3,5-5,5x10 ¹² /л	4,52 (4,1-4,93)	4,5 (4,1-4,78)	4,25 (4-4,64)	p=0,064
Гемоглобин 110-160 г/л	127 (115-137)	130 (120-142)	127 (120-135)	p=0,156
Лейкоциты 4,0-10,0x10 ⁹ /л	10,2 (8,3-12,69)	10,5 (8,1-13,55)	9,9 (7,59-11,8)	p=0,313
Тромбоциты 100-400x10 ⁹ /л	219 (176-302,5)	258 (184-322,5)	235 (177,5-307,5)	p=0,372
СОЭ 2-18 мм/час	14 (6-20)	10 (2-22)	12,5 (2,5-23,5)	p=0,159
СРБ ≤ 5 мг/л	5,8 (1,7-15)	10,6 (4,05-13,35)	9,1 (4,55-19,65)	p=0,004
Ферритин 10-200 мкг/л	364 (324-497)	578,2 (367-986)	579 (402-952)	p=0,001
АЧТВ 12,6-28,7 сек	34,5 (26,3-36,95)	29,6 (25,9-36,9)	27,3 (24,8-32,8)	p=0,081
ПВ 9,8-12,2 сек	12 (11,05-12,95)	11,6 (10,85-12,7)	11,7 (10,9-12,6)	p=0,16
Фибриноген 1,8-3,5 г/л	2,43 (1,9-3,52)	3,37 (2,8-4,92)	4,1 (2,8-5,25)	p=0,002
МНО 0,81-1,25	1,01 (0,95-1,09)	1 (0,93-1,08)	1,05 (0,98-1,14)	p=0,471
Д-димер ≤0,5 мг/л	0,52 (0,36-0,65)	0,58 (0,27-0,83)	0,7 (0,45-0,9)	p=0,388
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии, полужирным шрифтом выделены значимые отличия.				

Во всех группах исследования имелись признаки гиперкоагуляции в организме, что подтверждает высокий уровень Д-димера в конце стационарного лечения. Это подтверждает необходимость продолжения АКТ в амбулаторном периоде.

Среди маркеров коагуляции уровень фибриногена статистически значимо был меньше у пациентов, получавших НМГ - 1 группа, чем во 2 и 3 группах (2,43

(1,9-3,52) г/л, против 3,37 (2,8-4,92) г/л и 4,1 (2,8-5,25) г/л, $p=0,002$ соответственно).

Данный результат можно объяснить тем, что кроме антикоагулянтного действия парентеральные антикоагулянты могут оказывать противовирусное, противовоспалительное и цитопротекторное действие. Только 30% компонентов НФГ оказывает антикоагулянтный эффект, а 70% обладают множественными фармакологическими свойствами, включая высвобождение ингибитора тканевого фактора из эндотелия, прямое взаимодействие с сосудистой поверхностью, цитопротекторные эффекты, взаимодействие с факторами роста и модуляции клеточных регуляторных процессов [35].

НМГ также обладает противовоспалительными свойствами, включая связывание воспалительных цитокинов, ингибирование хемотаксиса нейтрофилов и защиту эндотелиальных клеток, а также потенциальный противовирусный эффект, при этом, имеет более длительный период полураспада и низкий потенциал индуцировать кровотечение и тромбоцитопению по сравнению с НФГ [15].

Таким образом, на основании исходных анамнестических, лабораторных данных и вариантов АКТ нами проведен однофакторный и многофакторный анализ возникновения ВТЭО (Таблица 8).

Многофакторный анализ продемонстрировал, что ХЗВ в анамнезе повышает риск развития ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией в 6,433 (2,167-19,093) раз ($p=0,001$).

Высокий уровень Д-димера повышает риск развития ВТЭО в 2,024 (1,231-3,33) раз ($p=0,005$). Поэтому возникает необходимость в продленной антикоагулянтной профилактики в амбулаторном периоде.

Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 (1,149-10,916) раз ($p=0,028$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$).

Таблица 8 – Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
Возраст	1,02 (0,982-1,06)	0,296	-	-
Пол - мужской - женский	0,482 (0,155-1,495) 2,075 (0,669-6,435)	0,206	-	-
НИВЛ	0,533 (0,069-4,125)	0,547	-	-
ИВЛ	9,353 (3,478-25,153)	<0,001*	5,925 (2,034-17,26)	0,001*
Ожирение	7,137 (2,293-22,208)	0,001*	4,282 (1,23-14,906)	0,022*
ХЗВ	8,91 (3,264-24,326)	<0,001*	6,433 (2,167-19,093)	0,001*
Вид АКТ - НМГ - НФГ - ПОАК	0,255 (0,082-0,79) 5,645 (1,964-16,223) 0,318 (0,041-2,436)	0,018* 0,001* 0,27	0,882 (0,092-8,463) 3,542 (1,149-10,916) -	0,914 0,028* -
Исходные значения коагулограммы - АЧТВ - ПВ - Фибриноген - МНО - Д-димер	1,025 (0,9999-1,05) 0,913 (0,682-1,224) 0,846 (0,652-1,096) 1,041 (0,586-1,851) 1,945 (1,304-2,902)	0,051 0,543 0,205 0,891 0,001*	1,009 (0,982-1,037) - - - 2,024 (1,231-3,33)	0,503 - - - 0,005*
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - инвазивная вентиляция легких, ПВ - протромбиновое время, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - международное нормализованное отношение				

За все время стационарного лечения проведена оценка частоты развития ВТЭО, которые были верифицированы на УЗДС вен нижних конечностей, РКТ легких с внутривенным контрастированием и по данным аутопсии у умерших пациентов. Результаты тромботических и геморрагических осложнений в исследуемых группах представлены в таблице 9.

У пациентов 2 группы, получавших НФГ отмечено наибольшее количество ВТЭО. ТЭЛА с верифицированным источником в нижних конечностях отмечена у пациентов, принимавших НФГ в 6,5% случаев, и была больше, чем у пациентов на НМГ и ПОАК (p=0,003). Высокая частота изолированной ТЭЛА без источника в нижних конечностях наблюдалась у пациентов, получавших НФГ - 11,4% случаев,

что указывает на возможную причину большого количества пациентов в данной группе на ИВЛ -21% случаев (Таблица 9). ТГВ нижних конечностей встречался чаще у больных, также получавших НФГ, в отличии от других видов АКТ (6,5% случаев против 1,6% случаев и 1,8% случаев соответственно, $p=0,031$).

Таблица 9 – Тромботические и геморрагические осложнений в исследуемых группах

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
ТГВ	3 (1,6%)	8 (6,5%)	1 (1,8%)	0,031
ТЭЛА без источника	2 (1,1%)	14 (11,4%)	0 (0%)	0,028
ТЭЛА+ТГВ	1 (0,5%)	8 (6,5%)	0 (0%)	0,003
Большие	1 (0,5%)	6 (4,9%)	0 (0%)	0,004
Значимые	3 (1,6%)	5 (4,06%)	0 (0%)	0,246
Малые	14 (7,4%)	22 (17,9%)	3 (5,3%)	0,025
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты				

Анализ кровотечений показал, что наибольшее количество геморрагических осложнений выявлено во 2 группе. У пациентов, принимавших НФГ частота больших кровотечений составила 4,9% случаев, против 0,5% случаев у пациентов, принимавших НМГ и 0% у пациентов, получавших ПОАК ($p=0,004$). Кровотечения были представлены желудочно-кишечными, бронхиальными кровотечениями. Несмотря на проводимое лечения, больные 2 группы с большими кровотечениями скончались.

Частота значимых кровотечений была сопоставима во всех группах. Малых кровотечений было больше у пациентов, принимавших НФГ - 17,9% случаев против 7,4% случаев на НМГ и 5,3% случаев на ПОАК соответственно ($p=0,025$). Следовательно, применение НМГ является более безопасным вариантом профилактики ВТЭО у пациентов с COVID-19 при низкой частоте развития больших и малых кровотечений.

Для оценки прогностической эффективности исследуемых параметров, мы

связали полученные результаты тромботических осложнений, варианты АКГ, клинико-анамнестические данные. Методом логистической регрессии и ROC анализом установлено, что наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 6,433 (2,167-19,093) раз ($p=0,001$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 (1,149-10,916) раз ($p=0,028$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$).

Значимость модели $<0,001$. Выявляется оптимальное значения порога классификации в точке cut-off, определенные с помощью индекса Юдена, улучшающее прогностическую модель. При пороге классификации 0,0628 чувствительность 77,8%, специфичность - 87,8% (Рисунок 7).

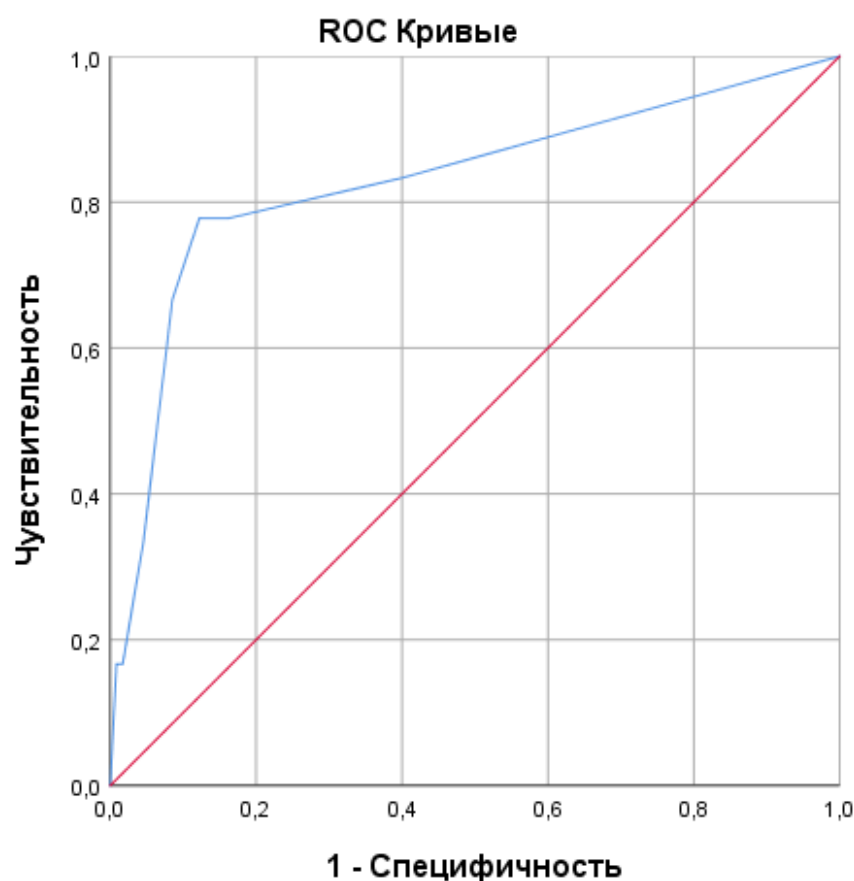


Рисунок 7 – Проверка прогностической модели развития ВТЭО методом ROC-анализа, основана на наличии ХЗВ у пациента, применении НФГ у пациента, применении ИВЛ у пациента

Резюме

Таким образом, основными факторами риска развития ВТЭО, по данным нашего исследования, являются: ожирение, ХЗВ, перевод пациента на ИВЛ, высокий уровень Д-Димера. Наличие ожирения повышает риск развития ВТЭО в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие ХЗВ повышает риск развития ВТЭО в 6,433 раз ($p=0,001$); применение ИВЛ повышает риск развития ВТЭО в 5,925 раз ($p=0,001$); применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 раза ($p=0,028$).

Анализ различных вариантов АКТ у пациентов показал, преимущество по эффективности и безопасности использование НМГ в сравнении с НФГ и ПОАК в отношении низкой частоты тромботических и геморрагических осложнений. ТЭЛА с источником в нижних конечностях у пациентов, принимавших НФГ составила 6,5% случаев, и была больше, чем у пациентов на НМГ - 0,5% случаев и ПОАК - 0% случаев ($p=0,003$).

ТЭЛА без источника в нижних конечностях наблюдалась чаще у пациентов, получавших НФГ чем НМГ и ПОАК (11,4% случаев против 1,1% случаев и 0% случаев соответственно, $p=0,028$), что указывает на возможную причину большого количества пациентов в данной группе на ИВЛ - 21% случаев ($p < 0,001$).

ТГВ нижних конечностей у больных, получавших НФГ составил 6,5% случаев, в отличии от других видов АКТ (1,6% случаев и 1,8% случаев соответственно, $p=0,031$).

Частота больших кровотечений при использовании НФГ составила 4,9% случаев, против 0,5% случаев у пациентов, принимавших НМГ и 0% у пациентов, получавших ПОАК ($p=0,004$). Частота малых кровотечений у пациентов, принимавших НФГ - 17,9% случаев против 7,4% случаев на НМГ и 5,3% случаев на ПОАК соответственно ($p=0,025$).

Общие лабораторные показатели гемостаза и воспаления показывают эффективность НМГ как с позиции противовоспалительного эффекта (снижение уровня СРБ, ферритина), так и состояния коагуляции (снижение фибриногена).

3.2. Анализ показателей коагуляции и факторы риска ВТЭО у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции

Материал данного раздела опубликован в статье:

Коагулопатия и факторы риска у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А.Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 4. – С. 64-74. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Максаев Д.А., Чобанян А.А.). DOI: 10.25555/THR.2022.4.1042.

По данным литературы, частота ВТЭО в 2 раза чаще наблюдается у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции в ОРИТ, чем у пациентов со средней или легкой степенью тяжести заболевания, проходящих лечение вне реанимации [14, 169, 179]. Большая летальность больных напрямую связана с наличием тромботических осложнений, поэтому «первые шаги» по профилактике ВТЭО основывались на максимальных усилиях предотвратить развитие тромботических осложнений путем применения лечебных доз антикоагулянтов у больных в критическом состоянии [102].

Вопрос выбора оптимальной дозы антикоагулянта, а их согласно клиническим рекомендациям три: профилактическая, промежуточная и лечебная, остается актуальным в настоящее время, поскольку наличие у тяжелых больных «катастрофической» коагулопатии сопровождается не только риском тромбозов, но и геморрагических осложнений [80]. Найти оптимальное соотношение «эффективность и безопасность АКТ» необходимо у каждого пациента персонифицировано, и помочь в этом должны сбор анамнеза для выявления факторов риска ВТЭО, лабораторный мониторинг. Начало борьбы с пандемией COVID-19 основывается на горьком опыте летальности пациентов, но оценивая ситуацию ретроспективно, появились перспективные горизонты успешного контроля и профилактики ВТЭО [6, 16].

В данном исследовании выделена когорта 173 пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции, из них 98 (56,7%) больных выздоровели и выписались из госпиталя на амбулаторное лечение, а у 75 (43,3%) человек болезнь завершилась

летальным исходом.

По данным мировой литературы, определяется корреляционная связь между исходами лечения и возрастом, объемом поражения легких, наличия сопутствующей патологии, что может уже на этапе госпитализации отнести пациентов к группе наиболее высокого риска смерти [87]. Средний возраст выздоровевших составил $59,4 \pm 12,3$ (от 25 до 87) лет и был меньше, чем у пациентов с летальным исходом - $65,2 \pm 11,9$ (от 23 до 84) лет, ($p = 0,001$). Среди пациентов с благоприятным исходом было 64 (65,3%) женщины и 34 (34,7%) мужчины, с летальным исходом - 40 (53,3%) женщин и 35 (46,7%) мужчин.

Объём поражения легких по данным КТ представлен на Рисунке 8.

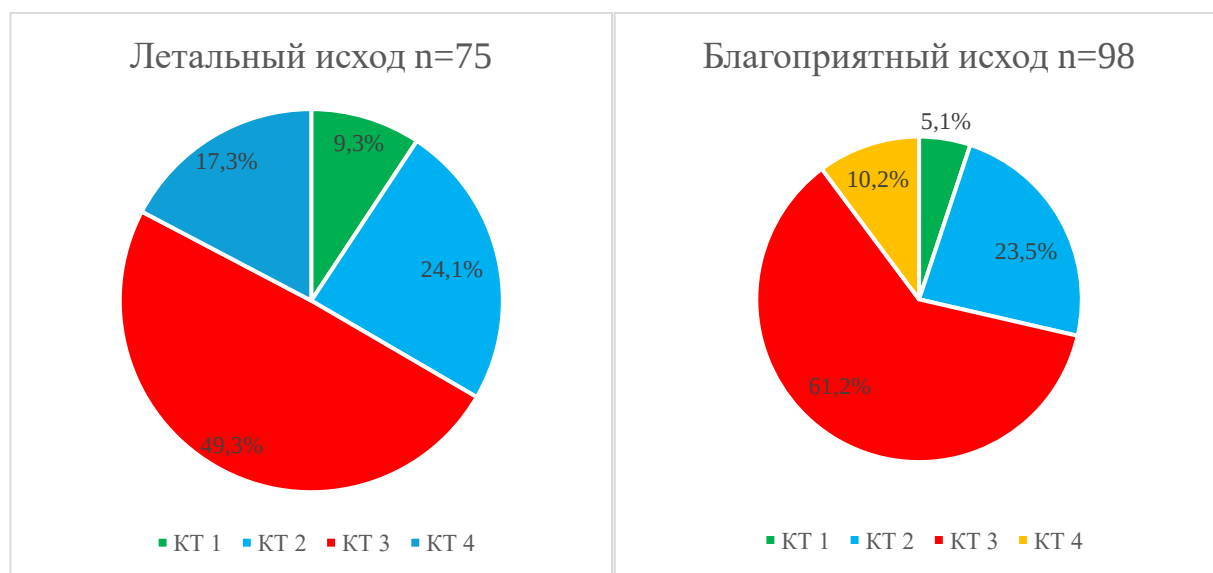


Рисунок 8 – Объем поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с благоприятным и летальным исходами

Примечание - примерный объем выявленных изменений легких (визуально): КТ-1 - минимальный (<25%); КТ-2 - средний (25-50%); КТ-3 - значительный (50-75%), КТ-4 - субтотальный (> 75%).

При поступлении по данным КТ органов грудной клетки наиболее часто встречался объем поражения легких, соответствующий КТ-3: с благоприятным исходом - 60 (61,2%) случаев и с летальным исходом - 35 (46,7%) случаев, соответственно; объем поражения, соответствующий КТ-4, встречался чаще у пациентов с летальным исходом, чем с благоприятным - 13 (17,3%) против 10

(10,2%), соответственно.

Сопутствующая патология у пациентов с летальным и благоприятным исходами представлен в Таблице 10.

Таблица 10 – Сопутствующая патология у пациентов с благоприятным и летальным исходами

Сопутствующие заболевания	Благоприятный исход n (%) (n = 98)	Летальный исход n (%) (n = 75)	p
Гипертоническая болезнь	71 (72,45)	64 (85,3)	0,043
Ожирение	33 (33,7)	38 (50,7)	0,024
СД	28 (28,6)	34 (45,3)	0,022
ИБС	16 (16,3)	27 (36,0)	0,003
Нарушение ритма	10 (10,2)	18 (24,0)	0,015
ПИКС	7 (7,1)	16 (21,3)	0,006
ХБП	5 (5,1)	13 (17,3)	0,009
ХОБЛ	5 (5,1)	6 (8,0)	0,439
Бронхиальная астма	5 (5,1)	6 (8,0)	0,439
Ревматологические заболевания	6 (6,1)	2 (2,7)	0,283
Онкология	6 (6,1)	5 (6,7)	0,562
ЯБЖ	2 (2,0)	6 (8,0)	0,644
ОНМК	2 (2,0)	8 (10,7)	0,016
ХЗВ	6 (6,1)	14 (18,7)	0,011
ХОЗАНК	2 (2,0)	8 (10,7)	0,016
ВТЭО в анамнезе	4 (4,1)	9 (12,0)	0,048
Примечание - ИБС -ишемическая болезнь сердца, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБЖ - язвенная болезнь желудка, СД - сахарный диабет, ГКС - глюкокортикостероиды, ХБП - хроническая болезнь почек, ХЗВ - хронические заболевания вен, ХОЗАНК - Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, ВТЭО - венозные тромбозы и тромбоэмболии			

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с летальным исходом по сравнению с благоприятным исходом чаще встречались гипертоническая болезнь - 85,3% против 72,5% случаев ($p = 0,043$), ожирение - 50,7% случаев против 33,7%

случаев ($p = 0,024$), сахарный диабет 2-го типа - 45,3% случаев против 28,6% случаев ($p = 0,022$).

Обращает на себя внимание при летальном исходе большая частота кардиологической патологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 27 (36,0%) случаев, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) - 16 (21,3%) случаев, нарушение ритма сердца - 18 (24,0%) случаев. Также при летальном исходе чаще встречались хроническая болезнь почек (ХБП) - 13 (17,3%) случаев, ВТЭО - 9 (12,0%) случаев и заболевания сосудов: хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) - 8 (10,7%) случаев, хроническое заболевание вен (ХЗВ) - 14 (18,7%) случаев. Значимых различий в частоте заболеваний легких - бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) между больными с благоприятным и летальным исходом не выявлено.

Сопутствующие заболевания и общее течение заболевания повышают риск поступления в ОРИТ из-за усиления дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности. Однако, не стоит забывать о роли сопутствующей патологии периферических сосудов нижних конечностей, сосудов головного мозга. Наше исследование показало, что частота сопутствующей патологии (ХОЗАНК, ХЗВ, ОНМК, ВТЭО) в анамнезе была статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятным исходом коронавирусной инфекции.

Несмотря на проводимое комплексное лечение пациенты, которые исходно поступали с легкой или средней степенью тяжести заболевания, при ухудшении состояния переводились в ОРИТ. Среди 98 пациентов с благоприятным исходом были 13 (13,26%) человек, которые поступали в отделение реанимации: 2 (2,04%) пациента находились на ИВЛ, 4 (4,08%) пациента - на НИВЛ и 7 (7,14%) пациентов - на высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ). Пациентов удалось стабилизировать и перевести обратно в отделение. Из 75 (43,3%) пациентов с летальным исходом 45 (60%) находились на ИВЛ и 30 (40%) - на НИВЛ (Рисунок 9).

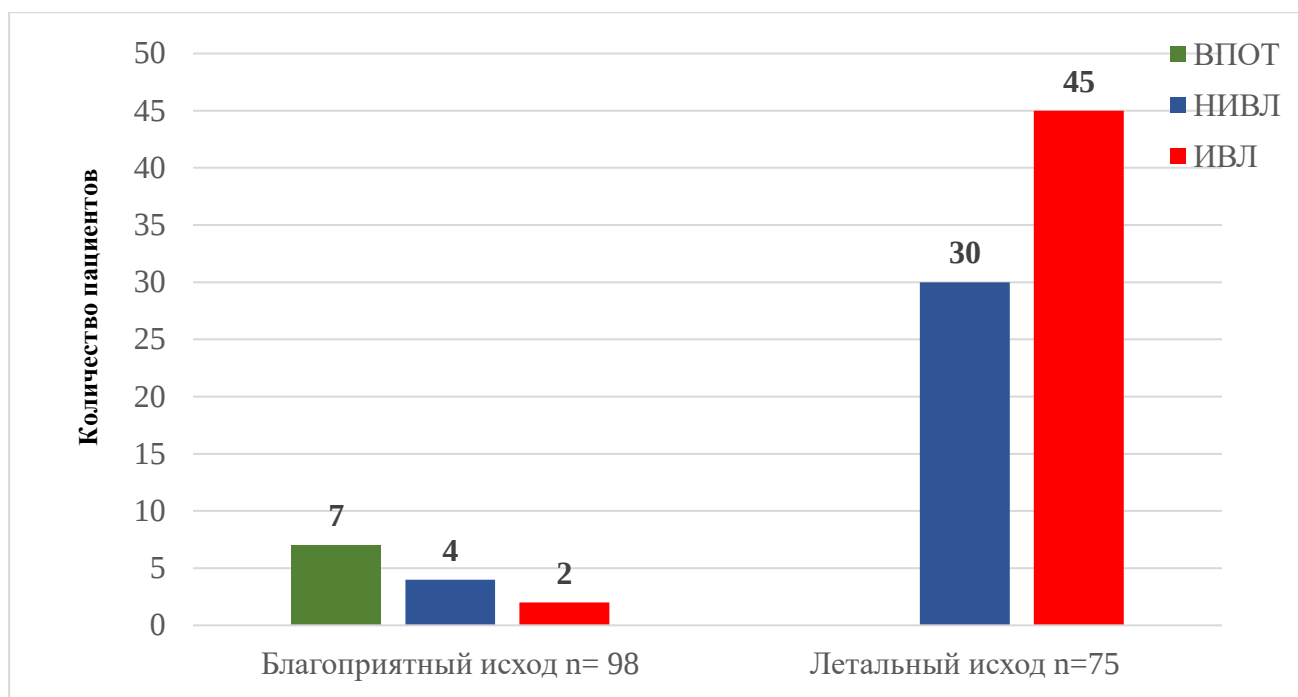


Рисунок 9 – Распределение вариантов кислородной терапии в реанимации у пациентов с благоприятным и летальным исходами COVID-19

Примечание - ВПОТ - высокопоточная оксигенотерапия; НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ - искусственная вентиляция легких.

Одним из факторов риска ВТЭО выступает само лечение коронавирусной инфекции, а именно применение глюкокортикостероидов (ГКС). Их использование относится к патогенетическому лечению COVID-19, так как воздействие вируса приводит к массивной активации иммунной системы, синдрому активации макрофагов, «цитокиновому шторму», коагулопатии.

У пациентов с тяжелой степенью заболевания в нашем исследовании применялись дозировки дексаметазона 16-24 мг/сут внутривенно или метилпреднизолона 125-250 мг внутривенно. При отсутствии противопоказаний для купирования «цитокинового шторма» применялись генноинженерные препараты: блокаторы интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-6 и IL-1, антагонисты рецепторов IL-6.

Среди пациентов с благоприятным и летальным исходами была одинаковая частота применения генно-инженерной терапии (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота применения генно-инженерной терапии у пациентов с благоприятным и летальным исходами

Ингибиторы интерлейкинов	Благоприятный исход (n = 98) n (%)	Летальный исход (n = 75) n (%)	p
Толицизумаб (Актембра)	6 (6,1)	7 (9,3)	0,427
Нетакимаб (Эфлейра)	9 (9,2)	7 (9,3)	0,587
Левилимаб (Илсира)	2 (2,0)	4 (5,3)	0,241
Сарилумаб (Кевзара)	6 (6,1)	6 (8,0)	0,425
Олокизумаб (Артлегия)	3 (3,1)	2 (2,7)	0,624

Использование ГКС и развитие коагулопатии диктует применение антикоагулянтов у пациентов с коронавирусной инфекцией. Дозировки АКТ представлены тремя вариантами: профилактическая доза - НФГ 5000 ЕД 2-3 раза в день или НМГ 40 мг 1 раз в сутки подкожно; промежуточная доза - НФГ 7500 ЕД 2-3 раза в день подкожно или НМГ 50 МЕ 2 раза в сутки; лечебная доза - НФГ внутривенно через инфузомат или 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно.

Особенностью «красной зоны» ковидного госпиталя является работа различных специалистов для лечения одного инфекционного заболевания, а также большая умственная и физическая нагрузка на персонал. В силу того, что патогенез пандемии связан с воспалением и коагулопатией, клиницистам необходимо применять знания не только лечения COVID-19, но и хорошо ориентироваться в проблемах коагуляции у данного больного. Когда специалисты задаются вопросом лечения тяжелого пациента, на практике формируется ответ применения препаратов в максимальных концентрациях и дозах.

По нашим данным, у пациентов с неблагоприятным исходом поражение легких КТ-3 составляло 49,3% случаев, поражение КТ-4 наблюдалось в 17,3% случаев, и данным больным с высокой частотой (58,6%) назначались лечебные дозы антикоагулянтов.

Таким образом, страх перед тромботическими осложнениями у тяжелых больных с коронавирусной инфекцией и назначение лечебных доз АКТ не привело к увеличению числа благоприятных исходов.

Согласно литературным данным, остается открытым вопрос об эффективной и безопасной дозе АКТ у больных с тяжелой степенью заболевания. В исследовании J.-F. Llitjos с соавторов (2020) у пациентов, получавших профилактические дозы антикоагулянтов, частота ВТЭО была выше, чем у пациентов, получавших лечебные дозы [139].

Эти различия могут быть объяснены тем, что протокол исследования подразумевал применять более высокие дозы антикоагулянтов у пациентов с повышенными уровнями Д-димера при поступлении.

По данным метаанализа, включавшего 49 исследований, частота ВТЭО составила 17,0% (95% ДИ = 13,4-20,9), ТГВ - 12,1% (95% ДИ = 8,4-16,4) и ТЭЛА - 7,1% (95% ДИ = 5,3-9,1). Частота ВТЭО была выше в отделениях реанимации чем в обычных отделениях (27,9% против 7,1%), а если проводился скрининг на выявление венозных тромбозов по данным УЗДС вен нижних конечностей, то частота ВТЭО составляла 33,1% случаев против 9,8% случаев. Частота ВТЭО не зависела от характера фармакологической профилактики: 21,0% - без АКТ, 19,4% - при использовании промежуточных доз антикоагулянтов и 18,2% - при использовании профилактических доз антикоагулянтов [147].

В исследовании REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC с участием более 1000 пациентов с тяжелой степенью COVID-19, антикоагулянты в терапевтической дозе не увеличивали вероятность дожить до выписки из стационара и с 95% вероятностью уступали профилактической дозе [117].

Среди пациентов с неблагоприятным исходом чаще всего (58,6% случаев) применялась лечебная дозировка антикоагулянтов, реже всего - промежуточная доза (14,7% случаев), частота использования профилактической дозы составила 26,7% случаев (Рисунок 10).

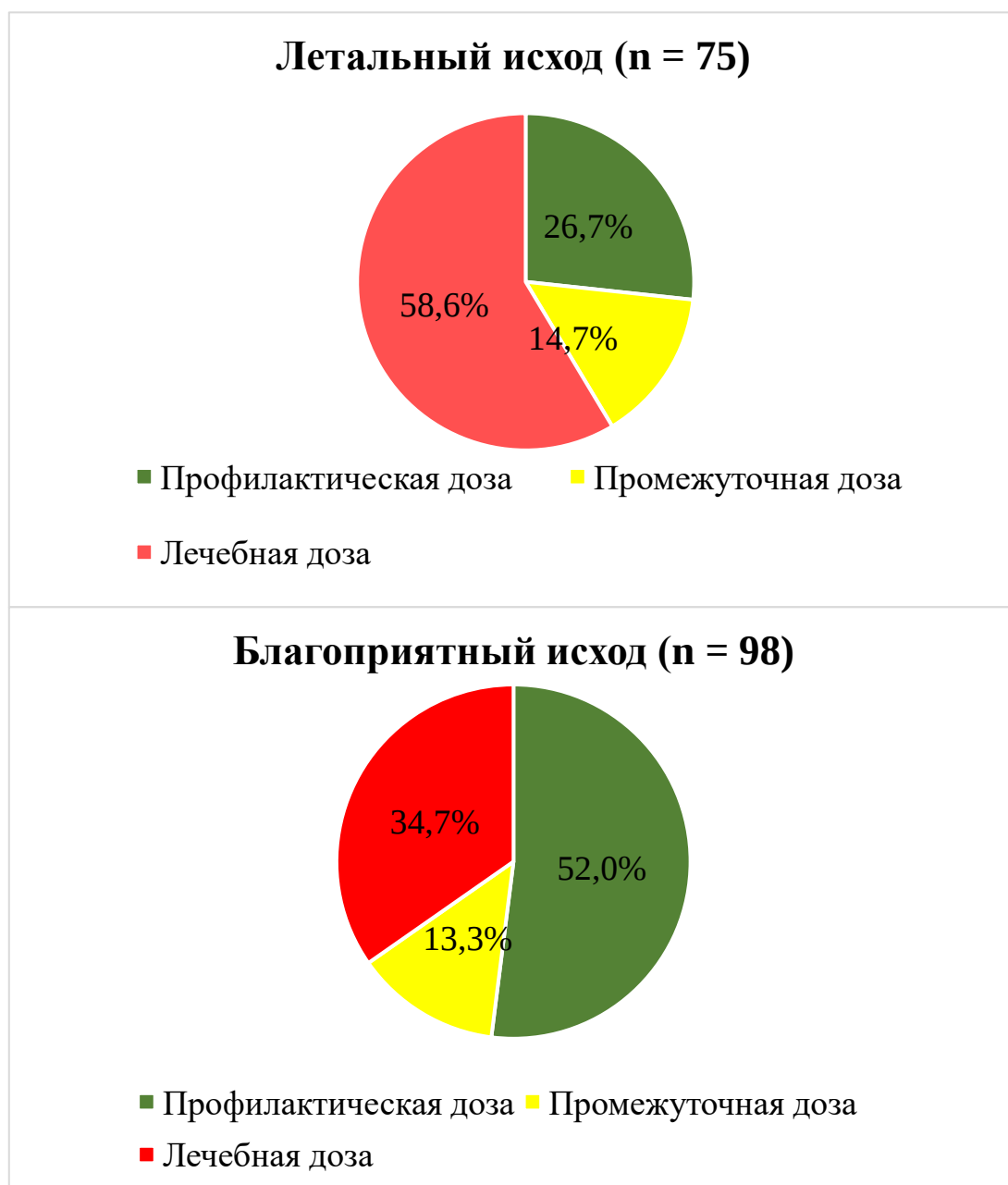


Рисунок 10 – Варианты антикоагулянтной терапии у пациентов с благоприятным и летальным исходами

При анализе лабораторных показателей при поступлении в стационар значимые различия наблюдали в количестве тромбоцитов: у умерших пациентов оно было ниже, чем у выживших - $177,3 \times 10^9/\text{л}$ (34-590) против $244,3 \times 10^9/\text{л}$ (35-748) соответственно ($p = 0,0001$) (таблица 12). В работе N. Tang с соавторов (2020) тяжелое течение коронавирусной инфекции ассоциировалось со снижением тромбоцитов на $31 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ = $(29-35) \times 10^9/\text{л}$), а при летальном исходе в сравнении с благоприятным - на $48 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ = $(39-57) \times 10^9/\text{л}$) [51].

Таблица 12 – Динамика лабораторных показателей у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции

Показатель (норма)	При поступлении М (min-max)		p	При выписке / смерти М (min-max)		p
	Благоприят- ный исход	Летальны й исход		Благоприят- ный исход	Летальный исход	
Эритроциты 3,5-5,5×10 ¹² /л	4,7 (3,24-7,0)	4,8 (1,96-6,95)	0,701	4,4 (2,81-5,9)	4,4 (2,2-6,33)	0,348
Гемоглобин 110–160 г/л	134,8 (75-170)	137,3 (86-186)	0,271	127,1 (84-156)	136,4 (85-187)	0,537
Тромбоциты 100-400×10 ⁹ /л	244,3 (35-748)	177,3 (34-590)	0,0001	244,6 (30-501)	168,2 (39-474)	0,006
Лейкоциты 4,0-10,0×10 ⁹ /л	8,5 (2,4-32,6)	9,6 (2-2,03,5)	0,397	12,2 (2,3-74,2)	15,3 (2,0-69)	0,281
СОЭ 2-18 мм/ч	23,3 (1-56)	20,0 (1-62)	0,449	13,9 (1-57)	35,8 (1-98)	0,004
Креатинин 44,0-110,0 мкмоль/л	83,8 (32-179)	111,3 (73-226)	0,008	76,0 (30-109)	104,4 (45,6-3,6)	0,004
АСТ ≤ 35 ЕД/л	56,9 (15-422)	120,9 (12-320)	0,017	30,4 (7,8-175)	124,6 (13,9-134,0)	0,004
АЛТ ≤ 45 ЕД/л	55,9 (12-265)	106,1 (8-358)	0,024	63,1 (13-259)	106,7 (13-113)	0,195
Глюкоза 3,5-6,3 ммоль/л	8,6 (2,0-38,2)	9,4 (3,6-24,6)	0,257	9,9 (2,0-31,4)	12,1 (2,8-31,9)	0,352
СРБ ≤ 5 мг/л	90,4 (1,2-301)	117,3 (18-356)	0,033	12,6 (1,2-124,5)	124,9 (8-205)	0,005
Ферритин 10-200 мкг/л	559,1 (310-1064)	491,7 (182-1040)	0,149	740,6 (420-1015)	968,4 (275-1058)	0,124
ПКТ ≤ 0,5 нг/мл	0,2 (0,024-0,5)	0,5 (0,002-1,9)	0,327	0,07 (0,02-0,24)	0,67 (0,09-4,57)	0,001
АЧТВ 12,6-28,7 с	37,9 (21,1-107,6)	45,6 (24,4-105,9)	0,253	34,3 (17,4-104)	57,3 (11,8-158,8)	0,001
ПВ 9,8-12,2 с	12,5 (10,0-21,5)	12,7 (10,6-16,8)	0,537	15,9 (9,7-108,0)	54,4 (12,8-390,0)	0,005
Фибриноген 1,8-3,5 г/л	3,6 (1,1-12,0)	6,3 (1,3-10,0)	0,004	3,1 (1,1-7,3)	5,8 (1,01-7,2)	0,031
Д-димер ≤ 0,5 мг/л	0,8 (0,12-4,4)	1,3 (0,1-5,5)	0,318	0,6 (0,15-3,3)	3,3 (0,19-5,6)	0,001

Примечание - СОЭ - скорость оседания эритроцитов; АСТ - аспартатаминотрансфераза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; СРБ - С-реактивный белок; ПКТ - прокальцитонин; ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; p - значимость различий между благоприятным и летальным исходом

Данное исследование продемонстрировало, что уменьшение числа тромбоцитов ассоциируется с 5-кратным (95% ДИ = 1,8-14,6) увеличением вероятности тяжелого течения заболевания. Потребление тромбоцитов может быть объяснено такими причинами, как ДВС-синдром, тромботическая микроангиопатия и гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Число эритроцитов, лейкоцитов, значения гемоглобина и СОЭ были сопоставимы. Существенные различия между пациентами с летальным и благоприятным исходом установлены по уровню креатинина и печеночных ферментов. Содержание СРБ в крови было значительно выше у умерших больных - 117,3 мг/л (от 185 до 356) мг/л vs. 90,4 (от 1,2 до 301,0) мг/л ($p=0,033$).

К концу лечения у умерших больных в сравнении с выжившими были выявлено более низкое число тромбоцитов - $168,2$ (от 39 до 474) $\times 10^9/\text{л}$ vs. $244,6$ (от 30 до 501) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p=0,006$) и высокий уровень СОЭ - 35,8 (от 1 до 98) мм/ч vs. 13,9 (от 1 до 57) мм/ч соответственно ($p=0,004$); также сохранялись высокие концентрации креатинина, печеночных ферментов и СРБ.

У пациентов с неблагоприятным исходом на фоне лечения значимо ($p=0,001$) нарастал уровень прокальцитонина (ПКТ) от 0,07 (от 0,02 до 0,24) нг/мл при поступлении до 0,67 (от 0,09 до 4,57) нг/мл к концу лечения, существенно ($p=0,001$) превышая его значения по сравнению с выжившими - 0,07 (от 0,02 до 0,24) нг/мл, что указывает на присоединение бактериальной инфекции.

По данным нашего исследования, уровень Д-димера при поступлении был высоким у пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным исходом - 1,3 (от 0,1 до 5,5) мг/л против 0,8 (от 0,12 до 4,4) мг/л ($p=0,318$). Данный результат согласуется с данными Петрикова А.С. и соавторов (2018), где концентрация Д-димера при поступлении в стационар, оказалась значительно выше у больных, госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с лицами в находившихся в отделениях общего профиля, а также у скончавшихся пациентов в сравнении с выжившими [35]. F. Zhou с соавторами (2020) обнаружили, что уровень Д-димера $> 1,0$ мг/л увеличивал риск смерти в 18,4 раза (95% ДИ=2,6-129,6) [88].

Результаты нашего исследования показали статистически значимую высокую концентрацию фибриногена при поступлении среди пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным - 6,3 (от 1,3 до 10,0) г/л против 3,6 (от 1,1 до 12,0) г/л ($p=0,004$).

Исследования по оценке уровня фибриногена продемонстрировали значительное его увеличение в случаях тяжелой инфекции (в сравнении с легкой), летального исхода (в сравнении с выживанием), развития ОРДС (в сравнении с коронавирусным заболеванием без ОРДС и некоронавирусной острой респираторной инфекцией), а также при сравнении коронавирусного ОРДС и аналогичного осложнения неспецифической этиологии [109].

ВТЭО было больше среди пациентов с летальным исходом (Таблица 13). ТЭЛА с источником в нижних конечностях и без источника у пациентов с летальным исходом суммарно отмечена у 15 (20%) пациентов, тогда как у пациентов с благоприятным исходом ТЭЛА не наблюдалась.

Таблица 13 – Частота тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции

Группа пациентов	ВТЭО			Геморрагические осложнения		
	ТГВ	ТЭЛА + ТГВ	ТЭЛА без ТГВ	Большие	Значимые	Малые
Благоприятный исход (n=98), n (%)	5 (5,1)	0 (0)	0 (0)	2 (2,04)	3 (3,06)	13 (13,3)
Летальный исход (n=75), n (%)	0 (0)	5 (6,7)	10 (13,3)	7 (9,3)	4 (5,3)	8 (10,7)
p	0,047	0,009	0,002	0,032	0,452	0,481
Примечание - ВТЭО - венозные тромбозмболические осложнения, ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбозмболия легочной артерии, p - значимость различий между благоприятным и летальным исходом						

Изолированный ТГВ встречался только у пациентов с благоприятным исходом. При анализе геморрагических осложнений выявлено, что частота больших кровотечений была выше среди больных с летальным исходом. Следует

отметить, что все большие кровотечения происходили на фоне лечебных доз антикоагулянтов, чем на профилактической дозе и были представлены легочными кровотечениями, межмышечными и забрюшинными гематомами, желудочно-кишечными кровотечениями. Количество значимых и малых кровотечений у пациентов с благоприятным и летальным исходом было сопоставимо.

Международное общество по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) признает, что у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 имеется высокий риск развития ВТЭО, и тромбопрофилактика должна быть обязательной [256]. Выбор профилактической или лечебной АКТ должен проводиться с учетом факторов риска, которые должны учитывать не только факторы развития ВТЭО, но и риск кровотечений. Представляется разумным увеличить дозу антикоагулянтной профилактики из-за высокой частоты факторов ВТЭО и низкой частоты кровотечений [245].

В нашем исследовании факторами риска геморрагических осложнений были гипертоническая болезнь, ожирение, высокое содержание креатинина и печеночных ферментов, что указывает на наличие почечной и печеночной недостаточности. Нарастание уровня прокальцитонина у пациентов с неблагоприятным исходом говорит о присоединении бактериальной инфекции и развития полиорганной недостаточности.

Также факторами риска кровотечений являются инвазивные манипуляции в отделении реанимации: катетеризация центральных вен, повреждения тканей, длительная прон-позиция, ИВЛ (ИВЛ применялась по нашим данным среди 60% пациентов).

Резюме

Первые лабораторные данные пациента на момент поступления «сигнализируют» о возможном неблагоприятном исходе заболевания. В частности, при поступлении в стационар значимые различия наблюдали по уровню тромбоцитов: у умерших пациентов он был ниже, чем у выживших - $177,3 \times 10^9/\text{л}$

(34-590) против $244,3 \times 10^9/\text{л}$ (35-748) соответственно ($p=0,0001$).

Содержание СРБ в крови было значительно выше у больных с последующим летальным исходом - $117,3 \text{ мг/л}$ (от 185 до 356) мг/л vs. $90,4$ (от 1,2 до 301,0) мг/л ($p=0,033$). Уровень Д-димера при поступлении был высоким у пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным исходом - $1,3$ (от 0,1 до 5,5) мг/л против $0,8$ (от 0,12 до 4,4) мг/л ($p=0,318$).

К концу лечения у умерших больных в сравнении с выжившими были выявлено более низкое число тромбоцитов - $168,2$ (от 39 до 474) $\times 10^9/\text{л}$ vs. $244,6$ (от 30 до 501) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p=0,006$). Высокая концентрация фибриногена при поступлении среди пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным - $6,3$ (от 1,3 до 10,0) г/л против $3,6$ (от 1,1 до 12,0) г/л ($p=0,004$). Таким образом, пациенты с тяжелой степенью коронавирусной инфекции подвергаются высокому риску ВТЭО; несмотря на использование высоких доз АКТ, у некоторых из них развивается фатальная ТЭЛА.

Среди пациентов с неблагоприятным исходом чаще всего (58,7% случаев) применялась лечебная дозировка антикоагулянтов, реже всего - промежуточная доза (14,7% случаев), частота использования профилактической дозы составила 26,7% случаев. Общая частота ТЭЛА с источником в нижних конечностях и без источника у пациентов с летальным исходом отмечена у 15 (20%) пациентов, тогда как у пациентов с благоприятным исходом ТЭЛА не наблюдалась ($p<0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что профилактика должна быть адаптирована к особенностям пациента, пытаясь сбалансировать риск кровотечения и клиническую тяжесть заболевания, и назначать более высокие, чем рекомендуемые дозы только, тем пациентам, которые принесут наибольшую пользу. Наконец, рутинный ультразвуковой скрининг в сценарии пандемической вспышки не предотвратил симптоматические ВТЭО. Поэтому необходим строгий инструментальный и лабораторный скрининг для выявления тромботических осложнений, которые могут произойти, несмотря на проводимую АКТ.

3.3. Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ожирением при коронавирусной инфекции

Материал данного раздела опубликован в статье:

Особенности различных вариантов антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции на фоне ожирения. Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т.105, №1. – С. 14-25. – (Соввт.: Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д.). DOI: 10.17816/KMJ159398.

Ожирение является «пандемией» мирового сообщества и встречается как сопутствующее заболевание, которое представляет собой одну из ведущих проблем для инструментальной диагностики и лечения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [170, 187, 196]. Данное заболевание является непосредственным и ведущим фактором ВТЭО, выявление которых по УЗДС вызывает трудности для скрининга тромботических осложнений, а лечение венозных тромбозов определение дозы антикоагулянта с учетом избыточной массы тела [11, 219].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году ожирением страдал каждый восьмой человек в мире. Избыточную массу тела имели 2,5 миллиарда взрослых людей в возрасте 18 лет и старше; из них 890 миллионов человек страдали ожирением [49, 71].

По данным Министерства здравоохранения РФ, в России более 2,4 миллиона человек страдают ожирением, из них почти 433,4 тысячи выявлено в 2023 году. Показатель заболеваемости ожирением составил 295,9 случаев на 100 тысяч населения [19].

Распространенность ожирения среди мужчин составляла 11%, среди женщин - 15%. По прогнозам к 2030 году 60% населения мира (то есть 3,3 миллиарда человек) могут иметь избыточный вес (2,2 миллиарда) или ожирение (1,1 миллиарда), если тенденции заболеваемости ожирением сохранятся [164].

С такими показателями заболеваемости ожирением население пришло к мировой пандемии коронавирусной инфекции, которая началась в 2019 году [253].

Ожирение входит в триаду сопутствующих заболеваний, которые встречаются чаще всего у пациентов с COVID-19 наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД [5, 126]. А у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции ожирение — вторая по частоте сопутствующая патология (48,3%) после артериальной гипертензии (49,7%) [45, 208].

Ожирение необходимо рассматривать как патологический процесс, который характеризуется не только отложением жировой ткани, но и нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, и может сопровождается развитием в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса (хроническое системное воспаление) [53]. К имеющимся хроническому системному воспалению у пациентов с ожирением вирус SARS-CoV-2 добавляет новые патологические процессы: «цитокиновый шторм», синдром активации макрофагов, эндотелиальная дисфункция, тромботическая микроангиопатия [55, 217].

Особую актуальность приобретают вопросы профилактики и лечения ВТЭО, у больных с ожирением. АКТ должна иметь сбалансированный подход в отношении возникновения ВТЭО и геморрагических осложнений [20, 51]. На практике в ковидных госпиталях имеются различные виды препаратов, такие как низкомолекулярные гепарины (НМГ), так и нефракционированный гепарин (НФГ) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [205]. Таким образом, возникает необходимость разбора вариантов АКТ на примере пациентов с коронавирусной инфекцией и ожирением, что является важными взаимоотягощающими фактора риска ВТЭО.

В нашем исследовании пациентов с ожирением было 151 (40,8%) человек - 1 группа, а без ожирения - 219 (59,2%) человек - 2 группа (Таблица 14). Пациенты сопоставимы по возрасту, объему поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении, а несопоставимы по полу и степени тяжести основного заболевания. У пациентов с ожирением, чем без него больше страдала крайне тяжелая степень коронавирусной инфекции (1 группа - 20,5%, 2 группа - 4,6%, $p < 0.0001$), что указывает на то, что данная проблема делает любое заболевание тяжелым для ответа на лечение.

Таблица 14 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ожирением и без него

Показатель	Наличие ожирения		p
	Есть 1 группа (n=151)	Нет 2 группа (n=219)	
Возраст (Медиана/ Q1- Q3)	63 (56-69)	63 (51,5-71)	0,998
Пол n (%)			
-мужской	43 (28,5)	92 (42)	0,008
-женский	108 (71,5)	127 (58)	
ИМТ (абс./ Q1- Q3)	34,7 (32,4-38,4)	24,8 (18,2-25,0)	0,007
КТ n (%)			
-0	5 (3,3)	8 (3,7)	0,173
-1	23 (15,2)	54 (24,7)	
-2	62 (41,1)	89 (40,6)	
-3	49 (32,5)	57 (26)	
-4	12 (7,9)	11 (5)	
Тяжесть COVID 19 n (%)			
-Легкая	10 (6,6)	24 (11)	p<0,0001
-Средняя	57 (37,7)	106 (48,4)	
-Тяжелая	53 (35,1)	79 (36,1)	
-Крайне тяжелая	31 (20,5)	10 (4,6)	
Сопутствующие заболевания n (%)			
-ИБС	39 (25,8)	54 (24,7)	0,799
-ПИКС	18 (12)	12 (5,5)	0,024
-Фибрилляция предсердий	23 (15,2)	30 (13,7)	0,679
-Гипертоническая болезнь	130 (86,1)	161 (73,5)	0,004
-ОНМК	2 (1,3)	13 (5,9)	0,027
-Ревматологические заболевания	3 (2)	10 (4,6)	0,185
-Бронхиальная астма	11 (7,3)	7 (3,2)	0,072
-ХОБЛ	7 (4,6)	10 (4,6)	0,975
-ЯБЖ	6 (4)	21 (9,6)	0,041
- СД	73 (48,3)	44 (20,2)	1,09*10 ⁻⁹
-СД из-за ГКС	15 (9,9)	16 (7,3)	0,377
-ХБП	25 (16,6)	27 (12,3)	0,25
-ХЗВ	24 (15,9)	13 (5,9)	0,002
-ВТЭО в анамнезе	10 (6,6)	6 (2,7)	0,071
-Онкология	15 (9,9)	21 (9,6)	0,924
Примечание - ИМТ - индекс массы тела, ИБС -ишемическая болезнь сердца, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ЯБЖ - язвенная болезнь желудка, СД - сахарный диабет, ГКС - глюкокортикостероиды, ХБП - хроническая болезнь почек, ХЗВ - хронические заболевания вен, ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения			

Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 является следствием двух взаимоотягощающих факторов: наличием вирусной пневмонии и синдромом гиповентиляции вследствие ожирения.

По полу с ожирением было больше женщин, чем мужчин (71,5% случаев

против 28,5% случая соответственно, $p = 0,008$). При анализе сопутствующей патологии у больных с ожирением наиболее часто встречались постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), гипертоническая болезнь, СД 2 типа, и ХЗВ (Таблица 14).

При лечении COVID-19 у некоторых пациентов наблюдалось ухудшение состояния, и в связи с чем тяжелых больных переводили в ОРИТ, для усиления кислородной поддержки, непрерывного мониторинга гемодинамики и сатурации. Пациенты с ожирением чаще переводились в ОРИТ, чем без него (35,8% против 18,7% соответственно, $p=0,0002$) (Рисунок 11).

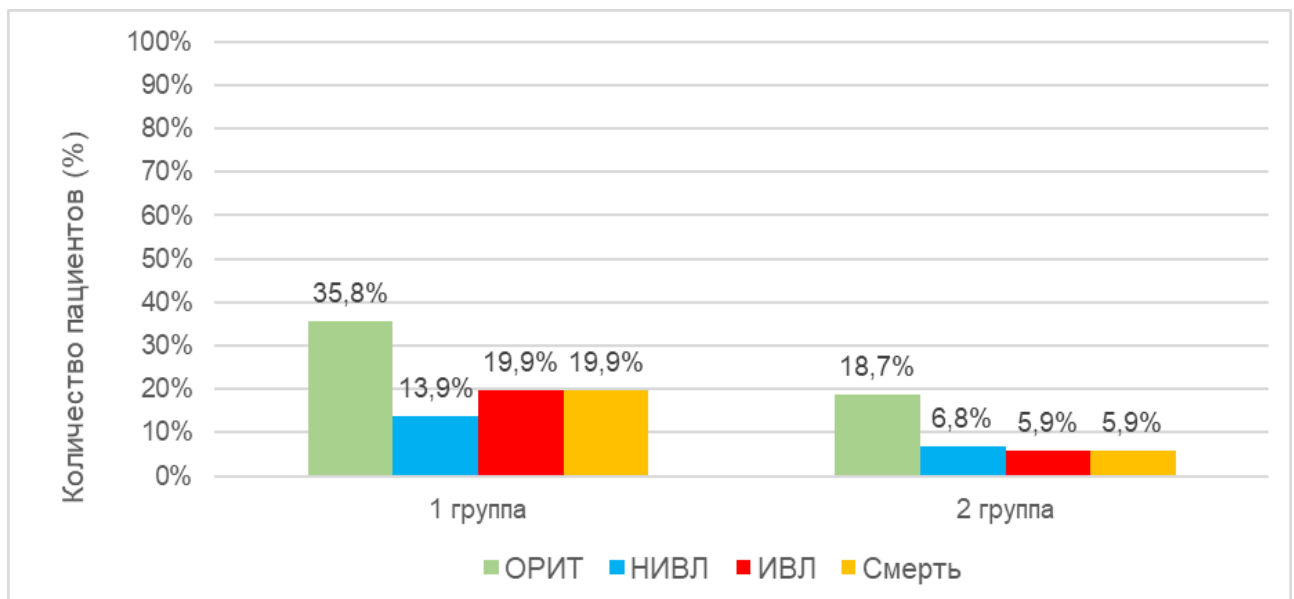


Рисунок 11 – Частота применения НИВЛ и ИВЛ в отделении реанимации и летальность в группах исследования.

Примечание - ОРИТ -отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ -неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - инвазивная вентиляция легких

В ОРИТ количество пациентов, находившихся на НИВЛ было больше у больных 1 группы - 21 (13,9%) человек, чем во 2 группе - 15 (6,8) человек, $p=0,024$. Перевод больного на ИВЛ ухудшал прогноз на выздоровление, и высокая летальность наблюдалась у всех больных с ожирением получавших ИВЛ (30 (19,9%) человек в 1 группе, против 13 (5,9%) человек во 2 группе, $p=7,79 \cdot 10^{-43}$).

Полученный результат согласуется с данными литературы, частота использования ИВЛ в ОРИТ для лечения больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции более чем в 7 раз превышает таковую для людей с ИМТ

>35 кг/м² по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ <25 кг/м² [131].

При анализе лабораторных показателей в исследуемых группах в начале лечения, отмечены более высокие концентрации уровня коагуляционных и воспалительных маркеров, в частности, СРБ, фибриногена и Д-димера у пациентов с ожирением, чем без него (Таблица 15).

Таблица 15 – Исходные значения лабораторных показателей в исследуемых группах (Медиана/ Q1- Q3)

Показатель Норма	Есть ожирение 1 группа (n=151)	Нет ожирения 2 группа (n=219)	p
Эритроциты 3,5-5,5x10 ¹² /л	4,72 (4,4-5,1)	4,63 (4,3-5)	0,118
Гемоглобин 110-160 г/л	135 (122,5-145)	136 (127-145)	0,574
Лейкоциты 4,0-10,0x10 ⁹ /	7 (5,1-9,9)	6,8 (4,6-9,2)	0,328
Тромбоциты 100-400x10 ⁹ /л	197 (151-260)	196 (157-269)	0,546
СОЭ 2-18 мм/час	19,5 (10-31)	25 (11-36)	0,082
СРБ ≤ 5 мг/л	66,3 (31,65-143,4)	56,2 (25,3-98,3)	0,008
Ферритин 10-200 мкг/л	642 (235-853)	376 (235-789)	0,005
АЧТВ 12,6-28,7 сек	34,8 (26,1-38,6)	32,5 (27,55-37,1)	0,601
ПВ 9,8-12,2 сек	12,8 (11,9-13,8)	12,6 (11,5-13,8)	0,377
Фибриноген 1,8-3,5 г/л	6,9 (4,52-7,7)	5,4 (3,81-6,4)	0,03
МНО 0,81-1,25	1,08 (1-1,18)	1,1 (0,99-1,19)	0,676
Д-димер ≤ 0,5 мг/л	0,8 (0,4-1,14)	0,5 (0,36-0,71)	0,025
Примечание - СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ - С реактивный белок, ПВ - протромбиновое время, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - международное нормализованное отношение			

Сравнение двух групп пациентов показал, что больные с ожирением чаще всего имеют крайне тяжелую степень коронавирусной инфекции и в связи с чем подвержены переводу в ОРИТ для проведения ИВЛ, у них встречаются различные варианты сердечно-сосудистой патологии (ПИКС, ХЗВ, гипертоническая болезнь, и имеют высокие показатели маркеров воспаления (СРБ) и коагуляции (фибриноген и Д-димер).

При анализе дозировки АКТ отмечено, что в 77,5% случаев использовалась лечебная доза антикоагулянтов у пациентов с ожирением, а профилактическая

только в 22,5% случаев, $p=5,97 \cdot 10^{-21}$. Причиной применения профилактической дозы у пациентов с ожирением послужили геморрагические осложнения, которые были представлены малыми кровотечениями (носовые, зубные кровотечения, кровохарканье).

Высокий риск ВТЭО побудил многих выступать за терапевтическую АКТ у тяжело больных людей с COVID-19 и, возможно, на более ранних стадиях заболевания, когда Д-димер или другие биомаркеры тромбоза значительно повышены. Однако, данные литературы указывают, что рутинное увеличение дозы антикоагулянтов до лечебной, у больных в отделении реанимации, не улучшает клинических исходов заболевания (95% вероятность вреда в сравнении с обычной тромбопрофилактикой) [211]. У госпитализированных больных, не нуждающихся в пребывании в ОРИТ, данные рандомизированного контролируемого исследования указывает на преимущество лечебных доз НМГ или НФГ [147].

До пандемии COVID-19, данные одного ретроспективного исследования, где сравнивались частота ВТЭО при использовании двух режимов дозирования эноксапарина (30 мг или 40 мг подкожно два раза в день) в когорте бариатрических хирургических пациентов. Послеоперационная ВТЭО была значительно ниже при более высоком режиме дозирования (5,4% против 0,6%, $p < 0,01$). Не было никакой разницы в частоте кровотечений.

По данным Jiménez D. и соавторов (2020) проведена оценка эффективности и безопасности эноксапарина и гепарина у пациентов с массой тела не менее 100 кг [147]. В этом исследовании пациенты были стратифицированы в соответствии с получением стандартной или высокой дозы антикоагулянта (80 мг/день эноксапарина или 22 500 единиц нефракционированного гепарина в день). В когорте пациентов с ИМТ не менее 40 кг/м^2 частота ВТЭО составила 1,48% при стандартном дозировании по сравнению с 0,77% в группе с высокими дозами [OR (95% ДИ) 0,52 (0,27-1,00); $p = 0,05$].

Проведен анализ частоты развития ВТЭО и кровотечений у пациентов с ожирением и без него (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота ВТЭО, кровотечений и летальность у пациентов 1 и 2 групп

Показатель	Наличие ожирения		ОШ (95 % ДИ)	ОР (95 % ДИ)	p
	Есть 1 группа (n=151)	Нет 2 группа (n=219)			
ТЭЛА без источника, n (%)	11 (7,7)	6 (3,5)	2,323 (0,837-6,447)	1,467 (1,01-2,132)	0,097
ТГВ, n (%)	6 (4,2)	3 (1,7)	2,485 (0,61-10,121)	1,495 (0,926-2,413)	0,19
ТЭЛА, n (%)	7 (4,9)	4 (2,3)	2,178 (0,624-7,595)	1,428 (0,898-2,272)	0,234
Кровотечение, n (%)	15 (10,6)	8 (4,7)	2,421 (0,996-5,889)	1,494 (1,079-2,07)	0,045
Смерть, n (%)	41 (28,9)	29 (16,9)	2,002 (1,167-3,433)	1,415 (1,105-1,812)	0,011
Примечание - ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ - тромбоз глубоких вен, ОШ - отношение шансов, ОР - отношение рисков					

По результатам анализа достоверных отличий между группами по частоте развития ВТЭО не наблюдалось. Однако, имеет место высокая частота кровотечений у пациентов с ожирением, чем без него (10,6% случаев против 4,7% случаев, соответственно, $p=0,045$). Летальность у пациентов с ожирением больше, чем без ожирения (28,9% случаев против 16,9% случаев соответственно, $p=0,011$).

Полученный результат представляет собой общую картину использования парентеральных антикоагулянтов, поэтому возникает необходимость рассмотрения двух наиболее часто применяемых антикоагулянтов (НМГ и НФГ) у пациентов с ожирением. По данным Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» больным с ожирением, назначают НМГ в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки, а НФГ в дозе 7500 ЕД подкожно 3 раза в сутки [8].

При сравнении пациентов 1 и 2 групп отмечено, что у больных с ожирением отмечена высокая концентрация провоспалительных маркеров (СРБ и ферритина). Поэтому проведен анализ данных показателей у пациентов с ожирением в конце лечения коронавирусной инфекции (Таблица 17).

В конце лечения уровень СРБ достоверно ниже у больных получавших НМГ, чем НФГ (20,4 (15,9-39,7) мг/л против 41,3 (14,9-63,8) мг/л соответственно, $p=0,003$). Статистической разницы концентрации Д-димера и фибриногена в обеих группах не выявлено. Однако, обращает внимание, что в конце лечения имеет место более низкое значение уровня ферритина у пациентов, принимавших НМГ, в сравнении с НФГ (592,7 (268,4-635) мкг/л против 760,1 (168,9-820) мкг/л, соответственно, $p=0,002$)

Пациенты получавшие парентеральные антикоагулянты с ожирением и без разделены на подгруппы (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота ВТЭО и кровотечений у пациентов на НМГ и НФГ с ожирением и без ожирения

Показатель	Подгруппа (1) без ожирения + НМГ (n=114)	Подгруппа (2) без ожирения + НФГ (n=58)	Подгруппа (3) ожирение + НМГ (n=76)	Подгруппа (4) ожирение + НФГ (n=66)	p
ТЭЛА без источника, n (%)	2 (1,8)	4 (6,9)	2 (2,6)	9 (13,6)	0,004 1-2 $p=0,173$ 1-3 $p=1$ 1-4 $p=0,037$ 2-3 $p=0,463$ 2-4 $p=0,222$ 3-4 $p=0,029$
ТГВ, n (%)	1 (0,9)	3 (5,2)	2 (2,6)	5 (7,6)	0,102
ТЭЛА, n (%)	1 (0,9)	2 (3,4)	0 (0)	6 (9,1)	0,004 1-2 $p=0,258$ 1-3 $p=1$ 1-4 $p=0,191$ 2-3 $p=0,503$ 2-4 $p=0,281$ 3-4 $p=0,018$
Кровотечение, n (%)	1 (0,9)	7 (12,1)	4 (5,3)	11 (16,7)	$p<0,001$ 1-2 $p=0,006$ 1-3 $p=0,084$ 1-4 $p=0,012$ 2-3 $p=0,543$ 2-4 $p=0,468$ 3-4 $p=0,056$
Примечание - ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ - тромбоз глубоких вен, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин					

Без ожирения (подгруппа 1 и подгруппа 2) отмечается сопоставимая частота ВТЭО. У больных с ожирением получавших НМГ и НФГ была сопоставимая частота ТГВ нижних конечностей (подгруппа 3 - 2 (2,6%) случая и- подгруппа 4 - 5 (7,6%) случаев, $p=0,102$). В тоже время, имеет место статистически достоверная разница по частоте ТЭЛА без источника по данным аутопсии. У пациентов с ожирением, получавших НФГ частота данного осложнения составила 9 (13,6%) случаев, а у пациентов, получавших НМГ только 2 (2,6%) случаев, $p=0,004$. ТЭЛА с источником в нижних конечностях отмечена в 6 (9,1%) случаях в подгруппе 4, а в подгруппе 3 данных случаев не было ($p=0,004$).

Учитывая то, что пациенты с ожирением получали более высокие дозы антикоагулянтов («увеличение профилактической дозы парентерального антикоагулянта на 50%»), чем без ожирения, следует предположить, что и частота кровотечений у них оказалась больше, поэтому сравнение данных больных не обосновано.

При анализе подгруппы 3 и 4 пациентов с ожирением, отмечено что частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем на НМГ (16,7% случаев против 5,3% случаев соответственно, $p<0,001$). Большие кровотечения были представлены забрюшинной гематомой, желудочно-кишечным кровотечением, геморроидальным кровотечением. Данные варианты осложнений приводили к хирургическим вмешательствам, гемотрансфузиям и сопровождались летальным исходом. Значимые кровотечения представлены внутримышечными гематомами, легочными кровотечениями, макрогематурией.

Резюме

Пациенты с ожирением выделяются из общей когорты больных тем, что у них имеет место исходное повышение маркеров острой фазы воспаления (СРБ) по сравнению с пациентами без ожирения (66.3 (31.65-143.4) мг/л против 56.2 (25.3-98.3) мг/л соответственно, $p=0,008$). Наше исследование продемонстрировало снижение уровня СРБ в конце лечения у больных получавших НМГ, чем НФГ (20,4 (15,9-39,7) мг/л против 41,3 (14,9-63,8) мг/л соответственно, $p=0,003$).

В тоже время, у пациентов с ожирением, получавших НФГ частота ТЭЛА без

источника составила 13,6% случаев, а у пациентов, получавших НМГ только 2,6% случаев, $p=0,004$. ТЭЛА с источником в нижних конечностях отмечена в 9,1% случаях больных принимавших НФГ, а в подгруппе пациентов, получавших НМГ данных случаев, не зарегистрировано, $p=0,004$.

При анализе геморрагических осложнений, отмечено что частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем на НМГ (16,7% случаев против 5,3% случаев соответственно, $p<0,001$). Таким образом, в нашем исследовании прослеживается «второстепенная роль» НМГ, которая отражает неантикоагулянтные свойства препарата, что подтверждено снижением маркеров острой фазы воспаления у пациентов с ожирением. В тоже время, основное действие антикоагулянта, направленное на эффективность и безопасность полностью оправдано, что подтверждено результатами нашего исследования в низкой частоте ВТЭО и кровотечений.

3.4. Анализ факторов риска геморрагических осложнений антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов с COVID-19

Материал данного раздела опубликован в статье:

Факторы риска развития геморрагических осложнений при профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19 А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный //Флебология. – 2024. – Т.18, №3. – С. 222-231. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.) DOI 10.17116/flebo202418031222.

По мере прогрессирования пандемии вируса SARS-CoV-2 по всему миру, тактика применения АКТ претерпевала изменения. В начале пандемии больным с тяжелой степенью заболевания назначали лечебную дозу антикоагулянтов, однако результаты проведенных исследований показали, что терапевтическая доза не позволяет снизить летальность, а только наоборот увеличивает риск геморрагических осложнений [46, 88].

В настоящее время всем больным, госпитализированным в стационар с

верифицированной инфекцией COVID-19, назначают профилактические дозы, а вот выбор между повышенной и лечебной дозами остается актуальным вопросом [228]. Оптимальный терапевтический эффект лечебной дозы может иметь место у пациентов с высоким риском ВТЭО [31, 221]. В арсенале клиницистов имеются шкалы оценки риска ВТЭО Padua, Caprini, Improve DD, которые прошли валидизацию у больных с коронавирусной инфекцией, и показали положительную корреляцию с риском развития тромботических осложнений и смертностью [48, 242].

Эффективность АКТ может снижать свойственные ей геморрагические осложнения. По данным литературы частота кровотечений у пациентов с COVID-19 в среднем составляет 7,8% и может быть существенно больше при использовании лечебных доз антикоагулянтов [147]. В нашем исследовании проведена оценка факторов риска кровотечений у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Проводилась оценка частоты случаев значимых и больших кровотечений, критерии которых были установлены Комитетом Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) в 2005 году [205].

Частота геморрагических осложнений по данным нашего исследования представлена в Таблице 19

Таблица 19 – Геморрагические осложнений в исследуемых группах

Показатель	1 группа НМГ (n=190)	2 группа НФГ (n=123)	3 группа ПОАК (n=57)	p
Большие	1 (0,5%)	6 (4,9%)	0 (0%)	0,004
Значимые	3 (1,6%)	5 (4,06%)	0 (0%)	0,246
Малые	14 (7,4%)	22 (17,9%)	3 (5,3%)	0,025
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты				

При помощи однофакторного и многофакторного анализа возраст и пол не являлись предикторами развития кровотечений. При этом, основными факторами

среди сопутствующей патологии были ожирение (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), ХЗВ (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034), $p=0,042$) и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), $p=0,005$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Факторы риска геморрагических осложнений с учетом клинико-анамнестических данных пациентов при поступлении

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,009 (0,98-1,039)	0,551	-	-
Пол				
-мужской	0,677 (0,29-1,582)	0,368	-	-
-женский	1,477 (0,632-3,451)			
Сопутствующие заболевания				
-Ожирение	3,968 (1,717-9,171)	0,001*	3,225 (1,275-8,16)	0,013*
-ИБС	1,455 (0,634-3,338)	0,376	-	-
-ПИКС	1,458 (0,412-5,156)	0,558	-	-
-Фибрилляция предсердий	0,997 (0,331-2,997)	0,995	-	-
-Гипертоническая болезнь	2,381 (0,7-8,1)	0,165	-	-
-ОНМК	-	0,999	-	-
-РЗ	1,019 (0,128-8,131)	0,986	-	-
-Бронхиальная астма	1,567 (0,342-7,19)	0,563	-	-
-ХОБЛ	-	0,998	-	-
-ЯБЖ	2,312 (0,739-7,227)	0,15	-	-
-Сахарный диабет	1,435 (0,65-3,168)	0,372	-	-
-СД из-за ГКС	1,938 (0,627-5,995)	0,251	-	-
-ХБП	0,718 (0,209-2,468)	0,598	-	-
-ОААНК	-	0,999	-	-
-ХЗВ	2,736 (1,032-7,256)	0,043*	2,889 (1,039-8,034)	0,042*
-ВТЭО в анамнезе	6,542 (2,095-20,423)	0,001*	5,694 (1,69-19,187)	0,005*
-Анемия	-	0,999	-	-
-Онкология	-	0,405	-	-
-Травма	1,609 (0,525-4,929)	0,999	-	-
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; ИМТ - индекс массы тела; КТ - компьютерная томография; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; РЗ - ревматические заболевания; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ - язвенная болезнь желудка; ГКС - глюкокортикостероиды; ХБП - хроническая болезнь почек; ОААНК - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ХЗВ - хронические заболевания вен; ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения; p - статистическая разница между пациентами с ожирением и без ожирения.				

Наибольшее количество больших геморрагических осложнений наблюдалось у пациентов, принимавших НФГ. Кровотечения были желудочно-кишечными, бронхиальными и из мочеполового тракта. Все больные группы НФГ, у которых наблюдалось большое кровотечение, умерли. Частота значимых

кровотечений была сопоставима во всех группах, они были представлены носовыми, геморроидальными, легочными кровотечениями в форме кровохарканья и напряженными гематомами. Малых кровотечений было больше у пациентов, принимавших НФГ. Больные с малыми кровотечениями, которые проявлялись зубными кровотечениями, ненапряженными гематомами, небольшими носовыми кровотечениями, не требовавшие тампонады находились на стационарном лечении, и не нуждались в переводе в ОРИТ.

Пациенты с ожирением при COVID-19 получали парентеральные антикоагулянты, поэтому нами проведен анализ ВТЭО и жизнеугрожающих кровотечений у пациентов с ожирением и без него (Таблица 21).

Таблица 21 – Частота ВТЭО и кровотечений у пациентов с ожирением и без него получавших парентеральные антикоагулянты

Показатель	Подгруппа 1 (n=114)	Подгруппа 2 (n=58)	Подгруппа 3 (n=76)	Подгруппа 4 (n=66)	p
ТЭЛА без источника, n (%)	2 (1,8)	4 (6,9)	2 (2,6)	9 (13,6)	0,004
ТГВ, n (%)	1 (0,9)	3 (5,2)	2 (2,6)	5 (7,6)	0,102
ТЭЛА, n (%)	1 (0,9)	2 (3,4)	0 (0)	6 (9,1)	0,004
Большие кровотечения, n (%)	1 (0,9)	7 (12,1)	4 (5,3)	11 (16,7)	p<0,001 p ₁₋₂ =0,006 p ₁₋₃ =0,084 p ₁₋₄ =0,012 p ₂₋₃ =0,543 p ₂₋₄ =0,468 p ₃₋₄ =0,056
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоз легочной артерии, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин					

Вопрос дозировки антикоагулянта является краеугольным камнем в развитии геморрагических осложнений, и очевидно, что высокие дозы повышают риск кровотечений. В такой ситуации оказываются больные с ожирением, у которых и до пандемии применяют высокие дозы препарата, ориентируясь на веса пациента.

Больные с ожирением представляют собой отдельную сложную когорту пациентов, изученную в нашем исследовании отдельно, так как, АКТ у них применяется с особым вниманием, и данное сопутствующее заболевание выступает непосредственным фактором риска ВТЭО.

Среди клинических исследований применения АКТ у пациентов с ожирением следует выделить проспективное, наблюдательное исследование BAFLUX (2014), которое показало, что профилактические дозы НМГ у пациентов в бариатрической хирургии не менее эффективны, чем повышенная или даже лечебная [189].

По результатам анализа выявлено, что частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем у находящихся на НМГ как с наличием данного отягощающего фактора, так и без него. ТЭЛА без выявленного источника и ТЭЛА с источником также наиболее часто отмечены у больных получавших НФГ с ожирением и без него ($p=0,004$).

Ожирение также является воспалительным состоянием, которое может нарушить функцию иммунной системы и, следовательно, либо ослаблять выведение патогенов, либо повышать восприимчивость к инфекциям. Это патологический процесс, который характеризуется не только отложением жировой ткани, но и нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, и может сопровождается развитием в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса (хроническое системное воспаление). Поэтому мы провели анализ маркеров воспаления у данных пациентов.

Однофакторный и многофакторный анализ показал, что среди лабораторных показателей, при высоких концентрациях которых, возникали кровотечения были высокий уровень лейкоцитов (ОШ (95% ДИ) 1,043 (1,003-1,084), $p=0,035$), ферритина (ОШ (95% ДИ) 1,002 (1,0003-1,004), фибриногена (ОШ (95% ДИ) 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$). Уровень АЧТВ, протромбиновое время и МНО, по результатам нашего исследования не влияли на развитие геморрагических осложнений (Таблица 22).

Таблица 22 – Факторы риска геморрагических осложнений по исходным лабораторным показателям

Исходные значения	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
-эритроциты	0,987 (0,543-1,796)	0,966	-	-
-гемоглобин	1,014 (0,992-1,037)	0,208	-	-
-лейкоциты	1,038 (0,9997-1,079)	0,052	1,043 (1,003-1,084)	0,035*
-тромбоциты	0,999 (0,995-1,003)	0,652	-	-
-СОЭ	0,996 (0,968-1,025)	0,805	-	-
-Креатинин	0,99 (0,974-1,006)	0,216	-	-
-Глюкоза	1,048 (0,976-1,127)	0,197	-	-
-СРБ	0,999 (0,993- 1,005)	0,778	-	-
-Ферритин	1,002 (1,0003-1,004)	0,028*	1,002 (0,999-1,004)	0,191
-ПКТ	0,284 (0,02-4,14)	0,357	-	-
-АЧТВ	0,998 (0,967-1,03)	0,895	-	-
-ПВ	0,821 (0,641-1,05)	0,116	-	-
-Фибриноген	0,754 (0,608-0,935)	0,01*	0,85 (0,671-1,075)	0,175
-МНО	0,896 (0,421-1,909)	0,777	-	-
-Д-димер	1,436 (1,003-2,058)	0,048*	1,524 (1,019-2,28)	0,04*
Примечание - СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ -С -реактивный белок, ПКТ - прокальцитонин, АЧТВ -активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ - протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение				

Следует отметить, что высокий уровень Д-димера и фибриногена была аргументом для применения лечебной дозы антикоагулянтов, что могло повлиять на высокую частоту кровотечений у данных больных. При лечении коронавирусной инфекции выявлены факторы, способствующие развитию геморрагических осложнений (Таблица 23).

Таблица 23 – Факторы риска геморрагических осложнений с учетом терапии коронавирусной инфекции

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Объем вирусного поражения легких по данным КТ при поступлении				
-1	1,041 (0,407-2,664)	0,993	-	-
-2	0,667 (0,293-1,517)	0,334	-	-
-3	1,979 (0,902-4,339)	0,088	1,684 (0,717-3,956)	0,232
-4	0,539 (0,07-4,152)	0,553	-	-
Тяжесть коронавирусной инфекции при поступлении				
-Легкая	0,772 (0,175-3,407)	0,732	-	-
-Средняя	0,483 (0,207-1,126)	0,092	-	-
-Тяжелая	1,387 (0,636-3,029)	0,411	0,55 (0,218-1,384)	0,204
-Крайне тяжелая	2,392 (0,909-6,298)	0,077	-	-
Кислородная терапия в условиях ОРИТ				
НИВЛ	3,598 (1,411-9,175)	0,007*	5,31 (1,121-25,154)	0,001*
ИВЛ	1,739 (0,624-4,843)	0,29	-	-
Вариант АКТ				
-НМГ	0,184 (0,069-0,497)	0,001*	0,174 (0,063-0,479)	0,001*
-НФГ	4,008 (1,789-8,975)	0,001*	1,686 (0,467-6,088)	0,425
-ПОАК	1,24 (0,451-3,412)	0,676	-	-
Вид дозы АКТ				
-Лечебная	1,086 (0,502-2,347)	0,835	-	-
-Профилактическая	0,921 (0,426-1,991)	-	-	-
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - инвазивная вентиляция легких				

Среди лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием кровотечений были использование НФГ, а НМГ, наоборот, снижал риск геморрагических осложнений. Причем именно лечебная дозировка по результатам однофакторного анализа являлась основным фактором к возникновению

жизнеугрожающих кровотечений.

По нашим данным летальность была выше у пациентов, получавших НФГ в сравнении с НМГ и ПОАК (21%, 7,1% и 6,8%, соответственно, $p < 0,05$). Возможно положительная сторона НМГ также заключается в том, что в острой фазе воспаления, это не только средство профилактики ВТЭО, но в сочетании с глюкокортикоидами, блокаторами интерлейкинов, является средством противовоспалительной терапии [250]. Прямое и не прямое противовоспалительное действие НМГ способствует формированию эффективного иммунного ответа при COVID-19, обеспечивая тем самым адьювантный эффект для комплексной терапии [182].

Коронавирусная инфекция повышает вероятность развития ВТЭО особенно, как это было сказано ранее, у пациентов в критическом состоянии, требующих ИВЛ. В данной ситуации профилактических доз антикоагулянтов бывает недостаточно, и тогда НМГ вводят в лечебных дозах, а при критических состояниях используют внутривенную инфузию гепарина [175]. По данным исследования Al-Samkari H. и соавторов (2020), которое охватило 400 пациентов с COVID-19, частота больших кровотечений у больных в критическом состоянии составляет 5,6% случаев [100]. Высокие риск кровотечений в нашем исследовании возникали у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекцией: нестабильная гемодинамика, сатурация ниже 93%, объем вирусного поражения легких более 70%.

В ОРИТ применение НИВЛ, по данным нашего исследования, было ассоциировано с развитием кровотечений. Количество пациентов, находившихся на данном варианте кислородотерапии было меньше у больных получавших НФГ (2 группа) - 6% случаев, при этом в данной группе оказалось наибольшее число пациентов на ИВЛ, чем в 1 и 3 группах (21 % случаев против 7% случаев, $p < 0,001$). В тоже время, ИВЛ ухудшала прогноз на выздоровление, высокую летальность наблюдали у пациентов, получавших НФГ.

Данный фактор риска можно связать с тем, что локализацией кровотечения, связанного с COVID-19, являются легкие, и может быть, что локальная

внутрисосудистая коагулопатия в конечном итоге прогрессирует до системной [209]. По данным литературы, кровотечения при лихорадке Эбола, когда происходит повреждение печени, локализуются чаще именно в ней, что позволяет предположить, что локализация кровотечения или тромбоза зависит от вида вируса [105].

Резюме

Таким образом, наше исследование выявило факторы риска возникновения кровотечений у пациентов с COVID-19, связанные как с лечением основного заболевания, так и с анамнестическими характеристиками больного. Факторами среди сопутствующей патологии были ожирение (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), ХЗВ (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034), $p=0,042$) и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), $p=0,005$). Среди лабораторных показателей, при высоких концентрациях которых, возникали кровотечения были высокий уровень лейкоцитов (ОШ (95% ДИ) 1,043 (1,003-1,084), $p=0,035$), ферритина (ОШ (95% ДИ) 1,002 (1,0003-1,004), фибриногена (ОШ (95% ДИ) 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$). Следует отметить, что высокий уровень Д-димера и фибриногена была аргументом для применения лечебной дозы антикоагулянтов, что могло повлиять на высокую частоту кровотечений у данных больных.

Среди лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием кровотечений были использование НФГ (ОШ (95% ДИ) 1,686 (0,467-6,088), $p=0,425$), а НМГ, наоборот, снижал риск геморрагических осложнений (ОШ (95% ДИ) 0,174 (0,063-0,479), $p=0,001$). Именно лечебная дозировка по результатам однофакторного анализа являлась основным фактором к возникновению жизнеугрожающих кровотечений (ОШ (95% ДИ) 1,086 (0,502-2,347), $p=0,835$).

В ОРИТ применение НИВЛ, по данным нашего исследования, было ассоциировано с развитием кровотечений (ОШ (95% ДИ) 5,31 (1,121-25,154), $p=0,001$).

Безусловно необходимо в совокупности оценивать безопасность проведения

АКТ у каждого пациента индивидуально, применять общие принципы профилактики ВТЭО, которые были известны до пандемии. Но в настоящее время «COVID-19 ассоциированная коагулопатия» открыла новые горизонты лабораторной диагностики у разной категории пациентов, что может внести значительный вклад для антикоагулянтной профилактики ВТЭО при других вирусных инфекциях.

3.5. Эффективность применения эластической компрессии нижних конечностей в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией

Материал данного раздела опубликован в статье:

Эффективность компрессионной терапии в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А.Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т.11, №3. – С. 436-443. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Максаев Д.А., Чобанян А.А.). DOI 10.23934/2223-9022-2022-11-3-436-443.

Основным методом профилактики ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекции является АКТ. Однако, ее применение не всегда возможно из-за развития больших и значимых кровотечений. Одним из наиболее доступных в реальной клинической практике способов профилактики тромботических осложнений в данном случае является эластическая компрессия [40].

Данный метод недооценивается на практике, но ее применение обосновано тем, что пациенты находятся на длительном постельном режиме для проведения кислородотерапии. Кроме того, по данным литературы уже было отмечено, что частота развития ВТЭО не зависит от наличия или отсутствия антикоагулянтной профилактики: 21,0% - без АКТ, 19,4% - при использовании промежуточных доз антикоагулянтов и 18,2% - при использовании профилактических доз антикоагулянтов [147].

Нами проведено исследование, которое включено 69 пациентов без ЭК (1

группа) и 65 пациентов, которым применялся профилактический компрессионный трикотаж (2 группа).

Средний возраст пациентов без трикотажа (1 группа) составил $56,1 \pm 14,4$ лет, с трикотажем (2 группа) средний возраст - $57,5 \pm 11,9$ лет. По полу при использовании трикотажа женщин было 61 (96,8%), мужчин 2 (3,2%) пациента. Без ЭК (1 группа) женщин также было больше: женщин 46 (66,7%), мужчин 23 (33,3%) (Таблица 24).

Таблица 24 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	1 группа (n=69) Без ЭК	2 группа (n=63) Применение ЭК	p
Возраст	$56,13 \pm 14,4$ лет	$57,5 \pm 11,9$ лет	p=0,548
Мужской пол Женский пол	23 (33,3%) 46 (66,7%)	2 (3,2%) 61 (96,8%),	p=0,001
<u>Тяжесть COVID 19</u>			
Легкая	9 (13,04%)	1 (1,6%)	p=0,013
Средняя	30 (43,5%)	23 (36,5%)	p=0,415
Тяжелая	21 (30,4%)	31 (49,2%)	p=0,028
Крайне тяжелая	9 (13,04%)	8 (12,7%)	p=0,841
ОРИТ	14 (20,3%)	8 (12,7%)	p=0,242
ВПОТ	3 (4,3%)	1 (1,6%)	p=0,602
НИВЛ	3 (4,3%)	1 (1,6%)	p=0,602
ИВЛ	8 (11,6%)	6 (9,5%)	p=0,699
Летальность	11 (15,9%)	7 (11,1%)	p=0,419
Примечание - ПЦР - полимеразная цепная реакция, КТ - компьютерная томография, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ВПОТ - высоко-поточная оксигенотерапия, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, ЭК - эластическая компрессия			

По тяжести коронавирусной инфекции в обеих группах наиболее часто встречались пациенты со средней и тяжелой формами заболеваниями.

Несмотря на проводимое лечение, у пациентов наблюдалась отрицательная динамика и их переводили в ОРИТ, где начальная кислородотерапия была

представлена высоко поточной оксигенацией (ВПОТ). Остались на ВПОТ 3 (4,3%) пациента 1 группы и 1 (1,6%) пациент 2 группы, и данные больные были переведены из ОРИТ в палаты. При неэффективности НИВЛ, нарушении гемодинамики и сознания проводилось ИВЛ. Все пациенты в обеих группах на НИВЛ и ИВЛ умерли. Таким образом, перевод больных на ИВЛ и НИВЛ сопровождалось высокой летальностью в ОРИТ.

При анализе сопутствующей патологии отмечено, что наиболее часто у госпитализированных пациентов встречаются: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа и ожирение (Таблица 25).

Таблица 25 – Сопутствующая патология у пациентов 1 и 2 группы

Сопутствующие заболевания	1 группа Без ЭК (n=69)	2 группа Применение ЭК (n=63)	p
Гипертоническая болезнь	47 (68)	46 (73%)	p=0,336
ИБС	10 (14%)	7 (11%)	p=0,376
ПИКС	3 (4%)	4 (6%)	p=0,449
Нарушение ритма	4 (6%)	2 (3%)	p=0,384
Сахарный диабет	24 (35%)	21 (33%)	p=0,504
Заболевания легких (ХОБЛ, БА)	4 (6%)	5 (8%)	p=0,443
Ревматологические заболевания	4 (6%)	3 (5%)	p=0,551
Онкологические заболевания	4 (6%)	5 (8%)	p=0,443
ЯБЖ	3 (4%)	4 (6%)	p=0,449
Ожирение	19 (28%)	15 (24%)	p=0,387
ХЗВ	7 (10%)	6 (10%)	p=0,569
ВТЭО в анамнезе	2 (3%)	3 (5%)	p=0,457
Примечание - ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; БА - бронхиальная астма; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ - язвенная болезнь желудка; ХЗВ - хронические заболевания вен; ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения; p - статистическая разница между пациентами			

Сахарный диабет у пациентов с коронавирусной инфекцией усугубляется применением гормональной терапии [110]. А такой фактор как ожирение негативно сказывается на увеличение дыхательной недостаточности [247].

По динамике лабораторных показателей в обеих группах имеет место высокие значения воспалительных маркеров (СРБ и ферритина), что указывает на наличие активного воспаления в организме (Таблица 26). Следует отметить, что статистически значимая динамика снижения уровня ферритина наблюдается в группе пациентов, получавших компрессионный трикотаж, чем без него (484,9 (292-945) мкг/л против 903,7 (570-1059) мкг/л, $p=0,024$). В конце лечения концентрация СРБ снижается во всех группах исследования

Также при поступлении у всех пациентов наблюдается коагулопатия с повышением уровня фибриногена и Д-димера. Обращает внимание тот факт, что у пациентов с применением компрессионного трикотажа имеет место высокие значения фибриногена при поступлении, что указывает на повышенную гиперкоагуляцию в данной группе (4,4 (1,1-7,8) г/л с назначением ЭК и 3,6 (1,1-7,4) г/л без ЭК, $p=0,003$).

При выписке из стационара наблюдается динамика снижения маркеров воспаления и гемостаза, но уровень фибриногена также больше во 2 группе с использованием компрессионного трикотажа, чем в 1 группе без него (3,12 (1,01-7,3) г/л против 2,5 (1,1-7,2) г/л соответственно, $p=0,009$). Таким образом, наиболее чувствительными общими лабораторными показателями по нашим данным, являются значения СРБ, лейкоцитов, прокальцитонин, ферритин, фибриноген, Д-димер.

При поступлении всем пациентам назначалась профилактическая доза гепарина. «Стартовая» промежуточная доза антикоагулянтов применялась у пациентов с исходными факторами риска ВТЭО (ожирением, высоким исходным уровнем Д-димера и фибриногена).

У пациентов без ЭК (1 группа) профилактическая доза гепаринов была у 46 (67%) пациентов, промежуточная у 23 (33%) пациентов, а у больных с применением ЭК (2 группа) у 43 (63%) пациентов профилактическая и 20 (37%) промежуточная доза, $p=0,993$ (Рисунок 12).

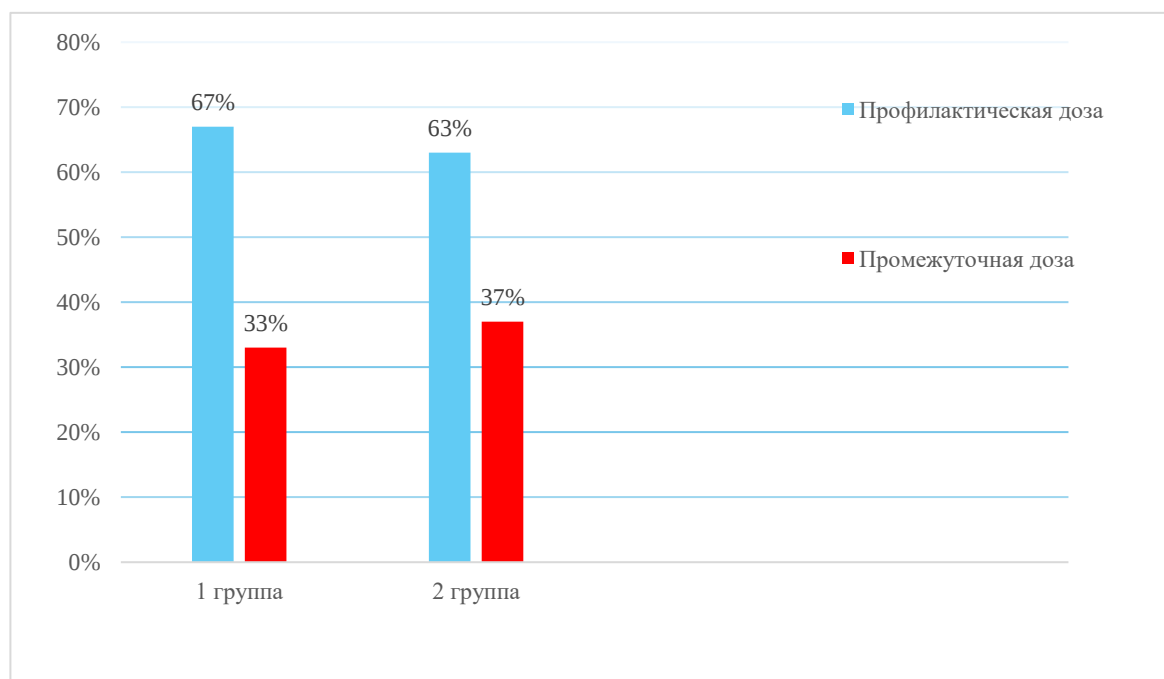


Рисунок 12 – АКТ у пациентов исследуемых групп

По результатам стационарного этапа лечения, выявлено, что в основном тромботические события возникли у пациентов без использования профилактического компрессионного трикотажа (Таблица 27). Частота ВТЭО у пациентов без эластической компрессии составила 10,14% случаев, у пациентов с применением эластической компрессии общая частота ВТЭО составила всего 1 (1,6%) случай, и был представлен ТЭЛА мелких ветвей, обнаруженной на аутопсии ($p=0,039$). ТГВ наблюдался в 5,8% случаев у больных без трикотажа и отсутствовал у пациентов с компрессионным трикотажем ($p=0,05$). Общая частота ТЭЛА у пациентов без эластической компрессии встречалась в 4,3% случаев. Все пациенты с ТЭЛА с летальным исходом. Отмечено, что 2 (2,8%) случая ТЭЛА были верифицированы на аутопсии, и не верифицированы клинически.

При анализе частоты геморрагических осложнений отмечено, что в 1 группе было 1 (1,4%) большое легочное кровотечение, во 2 группе также 1 (1,6%) случай большого кровотечения, представленного напряженной межмышечной гематомой, которое потребовало хирургического вмешательства и гемотрансфузии (Таблица 27).

Таблица 27 – Тромботические и геморрагические осложнения в исследуемых группах

Группы пациентов	ВТЭО			Геморрагические осложнения		
	ТГВ	ТЭЛА+ ТГВ	ТЭЛА без источника	Большие	Значимые	Малые
1 группа (n=69)	4 (5,8%)	1 (1,4%)	2 (3%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	11 (15,9%)
2 группа (n=63)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	3 (4,8%)	8 (12,7%)
p	p=0,05	p=0,338	p=0,614	p=0,729	p=0,268	p=0,390
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоз легочной артерии						

Значимые геморрагические осложнения у больных без эластической компрессии (1 группа) наблюдались в 1 (1,4%) случае и представлен носовым кровотечением. Во 2 группе у 3 (4,8%) больных наблюдались значимые кровотечения, которые потребовали отмены АКТ и были представлены геморроидальным кровотечением, носовым кровотечением, купированное тампонадой полости носа. Следует отметить, что ВТЭО у пациентов с применением компрессионной терапии после отмены антикоагулянтов не наблюдалось.

Малые кровотечения (носовые и десневые) в 1 группе наблюдалось у 11 (15,9%) пациентов, во 2 группе у 8 (12,7%) пациентов. После завершения курса АКТ на амбулаторном этапе, малые кровотечения прекратились

Таким образом, у пациентов с ЭК, имеет место низкая частота развития ВТЭО. Наличие ВТЭО прямо пропорционально тяжести заболевания и способствовало высокой смертности. Летальность во время госпитализации у

пациентов 1 группы (без трикотажа) составила 11 (15,9%) человек, во 2 группе (с трикотажем) - 7 (11,1%) человек ($p=0,419$).

Резюме

Полученные результаты наглядно демонстрируют, что использование профилактического компрессионного трикотажа не влияет на общую летальность пациентов с коронавирусной инфекцией, однако, предупреждает развитие ВТЭО. Обращает внимание тот факт, что у пациентов с применением компрессионного трикотажа имеет место высокие значения фибриногена при поступлении, что указывает на повышенную гиперкоагуляцию в данной группе (4,4 (1,1-7,8) г/л с назначением ЭК и 3,6 (1,1-7,4) г/л без ЭК, $p=0,003$).

При выписке из стационара наблюдается динамика снижения маркеров воспаления и гемостаза, но уровень фибриногена также больше во 2 группе с использованием компрессионного трикотажа, чем в 1 группе без него (3,12 (1,01-7,3) г/л против 2,5 (1,1-7,2) г/л соответственно, $p=0,009$).

Тем не менее, в условиях повышенной гиперкоагуляции применение эластической компрессии предотвратило развитие ТГВ нижних конечностей. По результатам нашего исследования частота ТГВ у пациентов без эластической компрессии (1 группа) составила 5,8% случаев, а у пациентов 2 группы с применением трикотажа ТГВ не зарегистрирован вообще ($p=0,05$).

По результатам исследования компрессионный трикотаж эффективно «сработал» у пациентов со значимыми кровотечениями, где пришлось отменить АКТ: у больных без эластической компрессии (1 группа) наблюдались в 1,4% случаев значимых кровотечений, а у пациентов с применением компрессионного трикотажа (2 группа) у 4,8% случаев, при этом ВТЭО у пациентов с применением компрессионной терапии после отмены антикоагулянтов не наблюдалось.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, КОАГУЛОПАТИИ И АПОПТОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

4.1. Динамика маркеров воспаления МСР 1 и IP-10 и коагуляции у пациентов с COVID-19 при проведении АКТ

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. Анализ маркеров воспаления и маркеров апоптоза тромбоцитов при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18, № 4. С. 45-52. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.).

2. Inflammatory markers MCP1 and IP-10 in patients with COVID-19 undergoing anticoagulant therapy / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, A.B. Agapov [et al.] // Acta Phlebologica. - 2024. - Vol. 25, No. 1. P. 10-8.- DOI 10.23736/s1593-232x.23.00578-7. (co-auth. Povarov V.O., Mzhavanadze N.D., Nikiforov A.A.).

Результаты мировых исследований «COVID-19 ассоциированного тромбоза» показали, что лабораторный контроль лечения заболевания должен включать не только стандартные маркеры коагуляции и воспаления, но также затрагивать специфические патофизиологические механизмы данного заболевания [192]

Особый интерес среди специфических лабораторных маркёров представляют показатели, которые встречаются одновременно при воспалении и тромбозе. К ним относятся белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (МСР-1) и индуцируемый интерфероном гамма-белок-10 (IP-10), которые являются воспалительными цитокинами [52]. Особенностью данных цитокинов является то, что высокий уровень МСР-1 был обнаружен в плазме крови пациентов с венозным тромбозом, а высокая концентрация IP-10 наблюдалась при эндотелиальной дисфункции, а это в свою очередь является предиктором тромбообразования [254].

МСР-1 и IP-10 представляют собой суперсемейство малых секретируемых протеинов хемокинов, функционирующих в качестве межклеточных мессенжеров

для контроля миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет [224].

Важным компонентом терапии коронавирусной инфекции также является применение глюкокортикостероидов (ГКС), которые являются факторами риска ВТЭО. По данным литературы, использование гормональной терапии в течении шести месяцев увеличили экспрессию провоспалительных цитокинов, а именно ICAM-1, TNF- α и MCP-1 в 2,54, 2,05 и 1,74 раза соответственно [177]. Поэтому особенно актуальна лабораторная диагностика показателей коагулограммы и противовоспалительных цитокинов при различных вариантах АКТ у пациентов с коронавирусной инфекцией.

При поступлении в исследуемых группах нашего исследования имеет место высокая концентрация всех провоспалительных маркеров (СРБ, ферритина, прокальцитонина) и коагуляционных показателей (фибриноген и Д-димер) (Таблица 28). Однако динамика изменений данных показателей на фоне лечения в исследуемых группах разная.

Проведенный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов, принимавших НМГ (1 группа) показал достоверное уменьшение концентрации общих и специфических провоспалительных маркеров: СРБ, ферритина, лейкоцитов, СОЭ, прокальцитонина, IP-10 и MCP1 (Таблица 29).

У пациентов с назначенным НФГ (2 группа) наблюдалось, что среди общих лабораторных показателей снижается только уровень СРБ и СОЭ, но уровень ферритина и лейкоцитов без достоверных отличий (Таблица 30). Среди специфических маркеров снижается только IP-10, а MCP-1 без динамики. В коагулограмме наблюдается уменьшение ПВ и фибриногена, но уровень Д-димера достоверно не снижается.

У больных, продолжавших получать ПОАК (3 группа) отмечено снижение концентрации IP-10, СОЭ, СРБ и нарастание концентрации ферритина, Д-димера (Таблица 31). Уровень MCP-1 у данных пациентов без достоверных отличий с момента начала АКТ. В коагулограмме наблюдается только нарастание концентрации Д-димера к концу лечения.

Таблица 28 – Лабораторные показатели в исследуемых группах при поступлении (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,77 (4,41-5,08)	4,7 (4,3-5,03)	4,45 (4,2-4,83)	0,103
Гемоглобин (110-160г/л)	135 (122-145)	138 (129-147)	132 (125-139,5)	0,325
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	6,7 (4,7-9,2)	6,8 (4,9-8,95)	7,6 (5,35-11,65)	0,194
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	189 (144-260)	195 (166,5-256,5)	235,5 (174-322)	0,016
СОЭ (2-18мм/ч)	23 (11-33)	19 (8-33,5)	27 (15-43)	0,082
СРБ (≤ 5мг/л)	57,8 (24-101,3)	66,3 (38-126,9)	47,7 (17,2-104,4)	0,412
Ферритин (10-200мкг/л)	738 (210-967)	848 (596-953)	432,5 (278-884)	0,371
ПКТ (≤ 0,5 нг/мл)	0.357 (0.348-0.469)	0.097 (0.07-0.173)	0.055 (0.04-0.145)	0,467
АЧТВ (12,6-28,7с)	34,25 (25,9-36,8)	33,75 (27,8-40,5)	30,9 (27,8-36,8)	0,541
ПВ (9,8-12,2 с)	13,2 (12,2-14,2)	12,4 (11,2-13,4)	11,85 (10,9-13)	0,251
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	6,2 (5,4-6,8)	5,5 (3,28-5,55)	4,4 (3-5,66)	0,061
МНО (0,85-1,15)	1,11 (1,03-1,2)	1,06 (0,98-1,14)	1,06 (0,98-1,14)	0,301
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,68 (0,4-0,75)	0,62 (0,37-1,01)	0,54 (0,39-0,84)	0,214

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты, RBC -эритроциты, Hb -гемоглобин, WBC -лейкоциты, PLT -тромбоциты, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ -С -реактивный белок, АЧТВ -активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ -протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение

Таблица 29 – Динамика исследуемых показателей у пациентов группы НМГ (1 группа)

Показатель (Нормальные значения)	V0 (исх.)	V1	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	344,45 (163,17-648,23)	36,07 (9,03-101,88)	<0,001*
МСР-1 (≤ 60,2 пг/мл)	95,9 (65,75-144,8)	61,3 (44,45-108,3)	<0,001*
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,77 (4,41-5,08)	4,52 (4,1-4,93)	0,065
Гемоглобин (110-160г/л)	135 (122-145)	127 (115-137)	0,091
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	6,7 (4,7-9,2)	5,18 (4,3-8,69)	<0,001*
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	189 (144-260)	219 (176-302,5)	0,009*
СОЭ (2-18мм/ч)	23 (11-33)	14 (6-20)	<0,001*
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	6,51 (5,7-7,96)	5,07 (4,86-8,5)	0,068
СРБ (≤ 5мг/л)	57,8 (24-101,3)	6,8 (1,7-15)	<0,001*
Ферритин (10-200мкг/л)	738 (210-967)	364 (324-497)	<0,001
ПКТ (≤ 0,5 нг/мл)	0,357 (0,348-0,469)	0,124 (0,054-0,364)	0,014*
АЧТВ (12,6-28,7с)	34,25 (25,9-36,8)	34,5 (26,3-36,95)	0,954
ПВ (9,8-12,2 с)	13,2 (12,2-14,2)	12 (11,05-12,95)	0,076
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	6,2 (5,4-6,8)	3,37 (2,8-4,92)	<0,001*
МНО (0,85-1,15)	1,11 (1,03-1,2)	1,01 (0,95-1,09)	0,079
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,68 (0,4-0,75)	0,42 (0,36-0,465)	0,016*

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии, полужирным шрифтом выделены значимые отличия

Таблица 30 – Динамика исследуемых показателей у пациентов группы НФГ (2 группа)

Показатель (Нормальные значения)	V0 (исх.)	V1	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	225,94 (86,93-490,45)	50,2 (22,99-112,28)	<0,001*
МСР-1(≤ 60,2 пг/мл)	79,95 (50,7-125)	71,45 (47,2-112,9)	0,387
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,7 (4,3-5,03)	4,5 (4,1-4,78)	0,073
Гемоглобин (110-160г/л)	138 (129-147)	130 (120-142)	0,127
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	6,8 (4,9-8,95)	10,5 (8,1-13,55)	<0,001*
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	195 (166,5-256,5)	258 (184-322,5)	0,013*
СОЭ (2-18мм/ч)	19 (8-33,5)	10 (2-22)	0,003*
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	7,32 (6,1-9,5)	9,3 (6,6-13,7)	0,003*
СРБ (≤ 5мг/л)	66,3 (38-126,9)	7,6 (4,05-13,35)	<0,001*
Ферритин (10-200мкг/л)	848 (596-953)	578,2 (367-986)	0,233
ПКТ (≤ 0,5 нг/мл)	0,097 (0,07-0,173)	0,066 (0,05-0,174)	0,244
АЧТВ (12,6-28,7с)	33,75 (27,8-40,5)	29,6 (25,9-36,9)	0,635
ПВ (9,8-12,2 с)	12,4 (11,2-13,4)	11,6 (10,85-12,7)	0,037*
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	5,5 (3,28-5,55)	2,43 (1,9-3,52)	<0,001*
МНО (0,85-1,15)	1,06 (0,98-1,14)	1 (0,93-1,08)	0,065
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,62 (0,37-1,01)	0,48 (0,27-0,83)	0,429

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии, полужирным шрифтом выделены значимые отличия

Таблица 31 – Динамика исследуемых показателей у пациентов группы ПОАК

Показатель (Нормальные значения)	V0 (исх.)	V1	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	228,35 (80,8-534,16)	39,24 (10,73-87,9)	<0,001*
МСР-1(≤ 60,2 пг/мл)	76,15 (41-112,1)	58,25 (44,6-87,7)	0,124
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,45 (4,2-4,83)	4,25 (4-4,64)	0,088
Гемоглобин (110-160г/л)	132 (125-139,5)	127 (120-135)	0,132
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	7,6 (5,35-11,65)	9,9 (7,59-11,8)	0,072
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	235,5 (174-322)	205 (177,5-307,5)	0,727
СОЭ (2-18мм/ч)	27 (15-43)	12,5 (2,5-23,5)	0,002*
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	7,55 (5,4-9,85)	9,45 (6,65-13,25)	0,036*
СРБ (≤ 5мг/л)	47,7 (17,2-104,4)	9,1 (4,55-19,65)	<0,001*
Ферритин (10-200мкг/л)	432,5 (278-884)	579 (402-952)	0,176
ПКТ (≤ 0,5 нг/мл)	0,055 (0,04-0,145)	0,062 (0,045-0,085)	0,877
АЧТВ (12,6-28,7с)	30,9 (27,8-36,8)	27,3 (24,8-32,8)	0,104
ПВ (9,8-12,2 с)	11,85 (10,9-13)	11,7 (10,9-12,6)	0,153
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	4,4 (3-5,66)	4,1 (2,8-5,25)	0,075
МНО (0,85-1,15)	1,06 (0,98-1,14)	1,05 (0,98-1,14)	0,143
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,54 (0,39-0,84)	0,7 (0,415-0,9)	0,008*
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии, полужирным шрифтом выделены значимые отличия			

Также проведен статистический анализ специфических маркеров воспаления между исследуемыми группами в конце стационарного лечения (Таблица 32). Отмечено, что концентрация IP-10 меньше у пациентов, принимавших НМГ. По уровню MCP-1 в конце проведения АКТ достоверных отличий не получено.

Таблица 32 – Межгрупповое сравнение лабораторных показателей в конце стационарного лечения (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=56)	p
IP-10, пг/мл	36,07 (9,03-101,88)	50,2 (22,99-112,28)	39,24 (10,73-87,9)	p=0,048* НМГ-НФГ p=0,005* НМГ-ПОАК p=0,176 НФГ-ПОАК p=1
MCP-1, пг/мл	61,3 (44,45-108,3)	71,45 (47,2-112,9)	58,25 (44,6-87,7)	p=0,348
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.				

Снижение всех воспалительных маркеров у пациентов, получавших НМГ, можно объяснить тем, что кроме антикоагулянтного действия в литературе описаны и неантикоагулянтные свойства: противовирусное, противовоспалительное и цитопротекторное действие [250]. Механизм противовоспалительного действия гепарина связывают с его способностью взаимодействовать с многочисленными белками факторами роста (ФР) фибробластов (bFGF), ФР фибробластов саркомы Капоши, ФР фибробластов сосудистого эндотелия, фактором Виллебранда, тромбоцитарным фактором 4; антитромбином III, кофактором гепарина II; гепараназой [182]. Кроме того, противовоспалительное действие гепарина связывают с его способностью повышать уровень супероксиддисмутазы в плазме, связываться с Р- и L-селектином и хемокинами (интерлейкина — IL-8, NAP-2, MIP-1a, MCP-1) [56]. Это подтверждено в нашем исследовании, когда у пациентов, получавших только НМГ (1 группа), наблюдается достоверное снижение концентрации MCP-1, а у пациентов, принимавших НФГ и ПОАК уровень показателя был без тенденции к

снижению. У всех больных наблюдалось достоверное снижение уровня ферритина и СРБ у всех пациентов, но наиболее низкие концентрации воспалительных маркеров наблюдались у пациентов, получавших НМГ.

Анализ частоты развития ВТЭО показал, что во 2 группе имеет место высокая частота тромбоза легочных артерий de novo без источника в нижних конечностях - 11,40% случаев, которая была выявлена у умерших больных по данным аутопсии (Рисунок 13). Также у пациентов, принимавших НФГ, имеет место высокая частота развития ТГВ и ТЭЛА с источником в нижних конечностях, по сравнению с пациентами, принимавших НМГ и ПОАК.

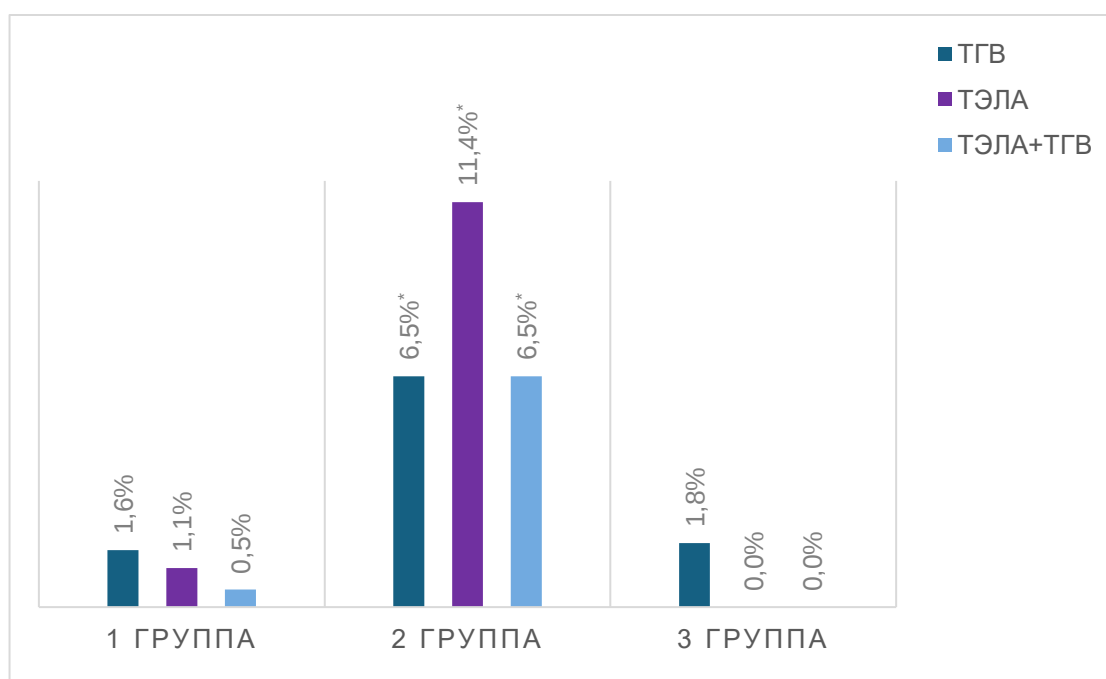


Рисунок 13 – Частота ВТЭО в исследуемых группах

* - $p < 0,05$

При анализе кровотечений наблюдается высокая частота возникновения фатальных больших кровотечений у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) и представлены большими желудочно-кишечными, бронхиальными кровотечениями (Рисунок 14).

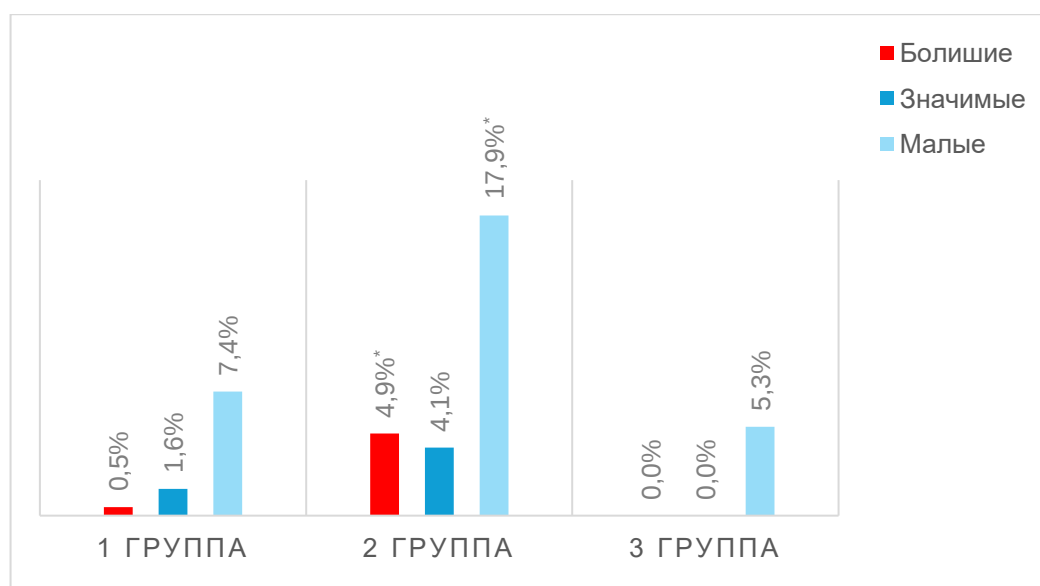


Рисунок 14 – Частота различных вариантов кровотечений в исследуемых группах (* - $p < 0,05$)

Причина высокой частоты кровотечений у пациентов, получавших НФГ (2 группа) можно объяснить его химической структурой, которая зависит от источника его получения, а в случае с НМГ – и от применяемого для их получения процесса деполимеризации.

В гепаринах различных млекопитающих обнаружены существенные различия по содержанию уроновых кислот. Есть данные, что бычий гепарин уступает по эффективности свиному и чаще вызывает кровотечения [213]. НМГ обладает противовоспалительными свойствами, включая связывание воспалительных цитокинов, ингибирование хемотаксиса нейтрофилов и защиту эндотелиальных клеток, а также потенциальный противовирусный эффект, при этом, имеет более длительный период полураспада и низкий потенциал индуцировать кровотечение и тромбоцитопению по сравнению с НФГ [160].

Для оценки прогностической эффективности исследуемых параметров, мы связали полученные результаты тромботических осложнений, варианты АКТ, клинико-anamнестические данные и специфические маркеры. Методом логистической регрессии и ROC анализом установлено, что значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л повышает риск развития ТЭЛА в 10,742 (1,135-101,647) раз ($p=0,038$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в

15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Наличие ожирения повышает риск развития ТЭЛА в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p=0,0495$). Площадь под ROC-кривой составила $0,895 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,777-1. При пороге классификации 0.07388 чувствительность 75%, специфичность - 95% (Рисунок 15).

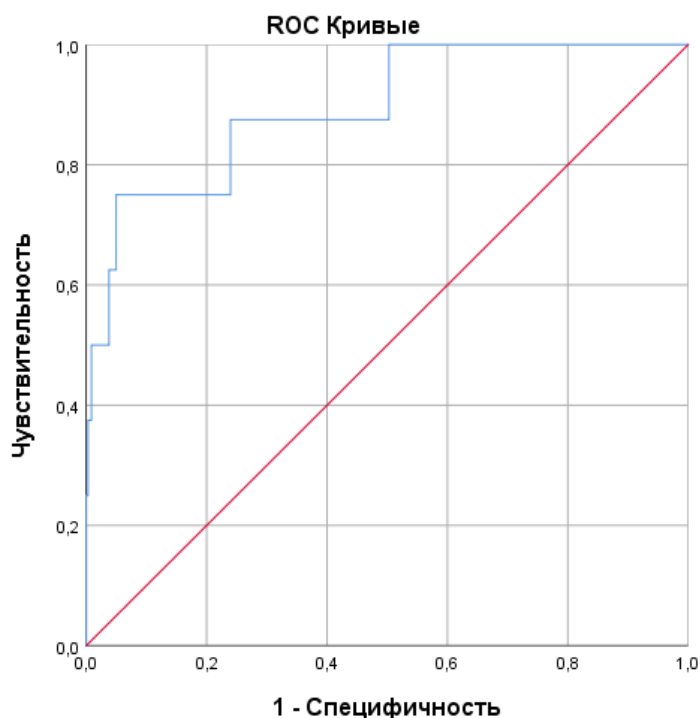


Рисунок 15 – Проверка прогностической модели прогнозирования ТЭЛА основанная на исходном уровне МСР1, наличии ТГВ, варианта антикоагулянтной терапии, наличия ожирения методом ROC-анализа

Другая модель прогнозирования ТЭЛА основана на исходном уровне IP-10, наличии ТГВ у пациента, наличии ожирения у пациента с коронавирусной инфекцией. Повышение исходного уровня интерферона на 700 пг/мл повышает риск развития ТЭЛА в 7,936 (2,066-30,3) раз ($p=0,003$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$).

Площадь под ROC-кривой составила $0,843 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,702-0,983. При пороге классификации 0,1142 чувствительность 62,5%, специфичность - 93,9% (Рисунок 16).

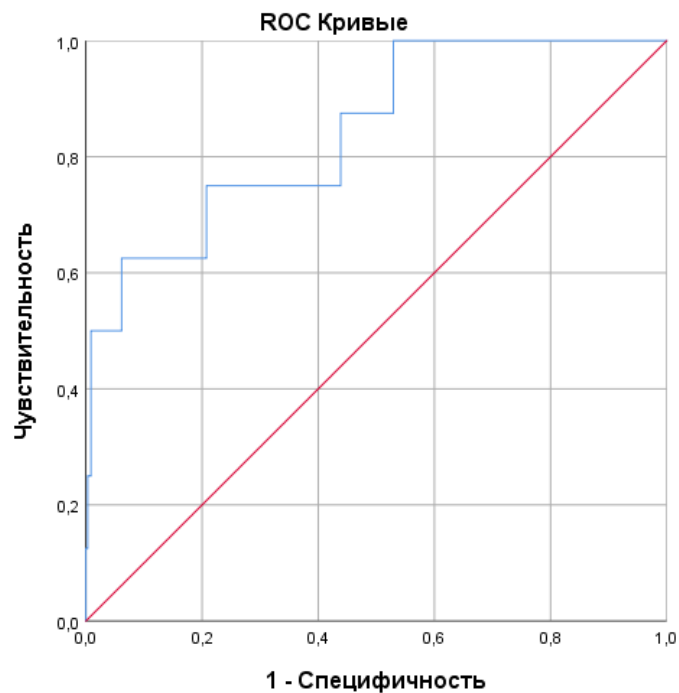


Рисунок 16 – Проверка прогностической модели прогнозирования ТЭЛА основанная на исходном уровне IP-10, наличии ТГВ, ожирения методом ROC-анализа

Резюме

Проведенный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов, принимавших НМГ показал достоверное уменьшение концентрации специфических провоспалительных маркеров: IP-10 на 10,5% (с 344,45 (163,17-648,23) пг/мл до 36,07 (9,03-101,88) пг/мл, $p < 0,001$) и МСР-1 на 63,9% (с 95,9 (65,75-144,8) пг/мл до 61,3 (44,45-108,3) пг/мл, $p < 0,001$), а также снижение концентрации фибриногена (с 6,2 (5,4-6,8) г/л до 3,37 (2,8-4,92), $p < 0,001$) и Д-димера (с 0,68 (0,4-0,75) нг/мл до 0,42 (0,36-0,465) нг/мл, $p = 0,016$).

Динамика специфических маркеров у пациентов, получавших НФГ наблюдается только по уровню IP-10 на 22,2% (с 225,94 (86,93-490,45) пг/мл до 50,2 (22,99-112,28) пг/мл, $p < 0,001$) и отсутствует по уровню МСР-1 (с 79,95 (50,7-125) пг/мл до 71,45 (47,2-112,9) пг/мл, $p = 0,387$). Среди показателей коагулограммы снижается только уровень фибриногена (с 5,5 (3,28-5,55) г/л до 2,43 (1,9-3,52) г/л, $p < 0,001$), тогда как уровень Д-димера статистически не снижается ($p = 0,429$).

У пациентов получавших ПОАК также имеет место снижение концентрации

IP-10 на 17,2% (с 228,35 (80,8-534,16) пг/мл до 39,24 (10,73-87,9) пг/мл, $p<0,001$), но значения МСР-1 без достоверных отличий в начале и в конце лечения (76,15 (41-112,1) пг/мл против 58,25 (44,6-87,7) пг/мл соответственно, $p=0,124$). Уровень фибриногена без достоверных отличий в начале и в конце лечения ($p=0,075$), а значения Д-димера, наоборот, увеличились к концу стационарного лечения (с 0,54 (0,39-0,84) нг/мл до 0,7 (0,415-0,9) нг/мл, $p=0,008$).

Анализ частоты развития ВТЭО показал, что у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) имеет место высокая частота ТЭЛА de novo без источника в нижних конечностях - 11,4% случаев против 1,1% случаев у пациентов принимавших НМГ (1 группа) и отсутствие данного осложнения у пациентов получавших ПОАК ($p<0,05$).

При анализе геморрагических осложнений наблюдается высокая частота развития больших кровотечений у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) по сравнению с пациентами 1 и 3 групп: 4,9% случаев против 0,5% и 0% случаев соответственно, $p<0,05$.

Таким образом, снижении уровня провоспалительных маркеров СРБ, ферритина, IP-10, МСР 1 и коагуляционных маркеров (Д-димера и фибриногена) наиболее выражено у пациентов, получавших НМГ, что выводит вперед по эффективности и безопасности данный вариант АКТ, в сравнении с НФГ и ПОАК.

4.2. Динамика специфических маркеров воспаления МСР 1 и IP-10 и маркеров коагуляции у пациентов с ожирением при проведении АКТ

Материал данного раздела опубликован в статье:

Динамика значений МСР-1 и IP-10 у пациентов с ожирением на фоне антикоагулянтной терапии при COVID-19 Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.]. – Текст: непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 4. С. 19-30. – (Соавт.: Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А.). DOI 10.25555/THR.2023.4.1074.

Ожирение является одним из главных факторов риска ВТЭО, а при новой коронавирусной инфекции предиктором тяжелого течения [217]. Это обусловлено

трудностями в верификации венозных тромбозов при помощи ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей, сложностями в подборе дозы антикоагулянтов, а наличие гипоксии, увеличивает работу мышц грудной клетки и снижает эластичность легких, что способствует развитию тяжелой дыхательной недостаточности и ведет к высокому риску респираторного дистресс-синдрома, в связи с чем пациенты чаще переводятся в отделение реанимации и интенсивной терапии для подключения к аппаратам ИВЛ [60].

В нашей работе из 370 пациентов с COVID-19 было 151 (40,8%) человек с ожирением (ИМТ=34,7 (32,4-38,4) кг/м²) и 219 (59,2%) человек без ожирения (ИМТ=24,8 (18,2-25,0) кг/м²; p=0,007).

Данным пациентам применяли только парентеральные антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ) (n=313). В зависимости от наличия ожирения и варианта АКТ больные разделены на 4 группы (Рисунок 17 и Таблица 33).

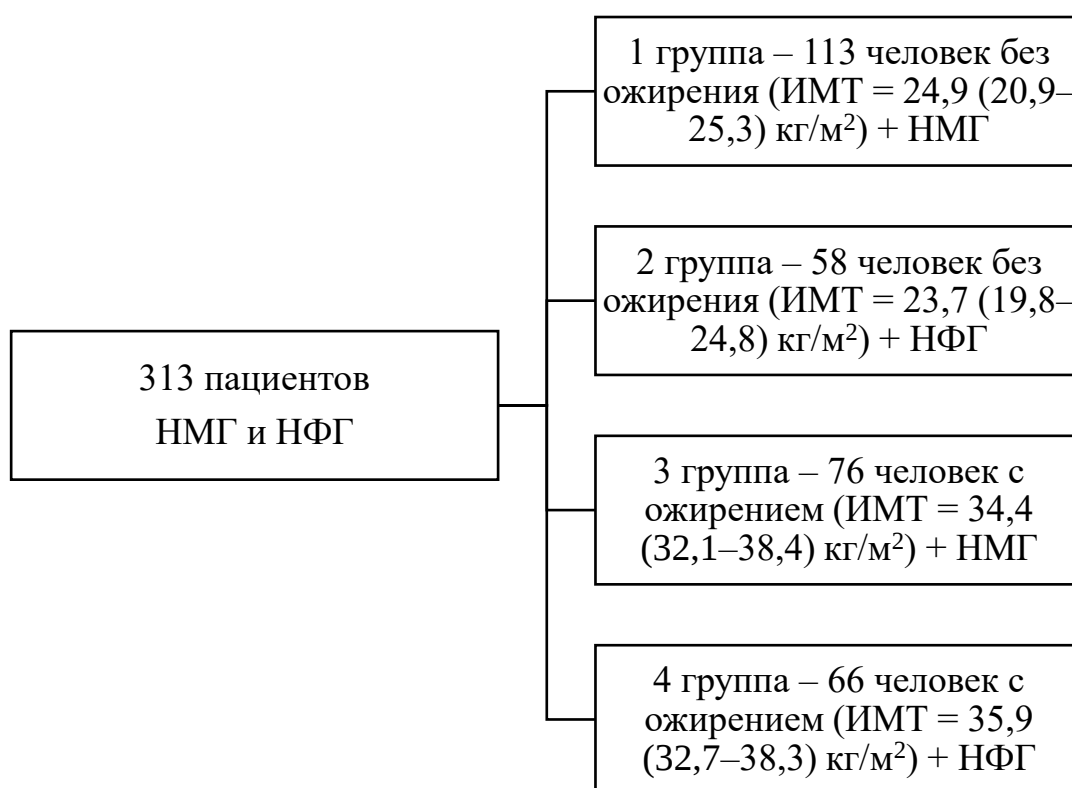


Рисунок 17 – Группы пациентов с ожирением и без с различными вариантами АКТ

Таблица 33 – Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов при поступлении

Показатель	Пациенты без ожирения n = 171		Пациенты с ожирением n = 142		p
	Группа 1, НМГ n = 113	Группа 2, НФГ n = 58	Группа 3, НМГ n = 76	Группа 4, НФГ n = 66	
Возраст, лет, Me (Q ₁ –Q ₃)	63 (53–71)	61,5 (49–70)	63,5 (58–69)	61 (52–67)	0,331
Пол:					
мужской, n (%)	58 (50,9)	22 (37,9)	27 (35,5)	13 (19,7)	0,001
женский, n (%)	56 (49,1)	36 (62,1)	49 (64,5)	53 (80,3)	
ИМТ, Me (Q ₁ –Q ₃)	24,9 (20,9–25,3)	23,7 (19,8–24,8)	34,4 (32,1–38,4)	35,9 (32,7–38,3)	0,048
КТ-0, n (%)	8 (7,0)	0 (0)	3 (3,9)	0 (0)	0,067
КТ-1, n (%)	30 (26,3)	14 (24,1)	13 (17,1)	9 (13,6)	
КТ-2, n (%)	48 (42,1)	27 (46,6)	33 (43,4)	26 (39,4)	
КТ-3, n (%)	23 (20,2)	13 (22,4)	22 (28,9)	24 (36,4)	
КТ-4, n (%)	5 (4,4)	4 (6,9)	5 (6,6)	7 (10,6)	
Сопутствующие заболевания					
ИБС, n (%)	27 (23,7)	12 (20,7)	21 (27,6)	14 (21,2)	0,761
ПИКС, n (%)	7 (6,1)	2 (3,4)	9 (12)	7 (10,6)	0,22
ФП, n (%)	18 (15,8)	9 (15,5)	12 (15,8)	8 (12,1)	0,911
ГБ, n (%)	84 (73,7)	41 (70,7)	67 (88,2)	55 (83,3)	0,032
ОНМК, n (%)	11 (9,6)	2 (3,4)	2 (2,6)	0 (0)	0,017
РЗ, n (%)	4 (3,5)	2 (3,4)	0 (0)	3 (4,5)	0,369
БА, n (%)	2 (1,8)	2 (3,4)	4 (5,3)	7 (10,6)	0,058
ХОБЛ, n (%)	10 (8,8)	0 (0)	5 (6,6)	2 (3)	0,08
ЯБЖ, n (%)	10 (8,8)	8 (13,8)	1 (1,3)	5 (7,6)	0,054
СД, n (%)	17 (14,9)	16 (28,1)	42 (55,2)	27 (40,9)	0,032
СД из-за ГКС, n (%)	10 (8,8)	5 (8,8)	14 (18,4)	1 (1,5)	0,008
ХБП, n (%)	19 (16,7)	5 (8,6)	20 (26,3)	2 (3)	0,001
ОААНК, n (%)	8 (7,0)	3 (5,2)	1 (1,3)	0 (0)	0,061
ХЗВ, n (%)	5 (4,4)	6 (10,3)	11 (14,5)	13 (19,7)	0,012
ВТЭО, n (%)	2 (1,8)	4 (6,9)	2 (2,6)	8 (12,1)	0,013
Анемия, n (%)	8 (7,0)	0 (0)	3 (3,9)	0 (0)	0,033
Онкология, n (%)	12 (10,6)	5 (8,6)	10 (13,2)	4 (6,1)	0,539
Травма, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	0,622
Примечание - НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РЗ – ревматические заболевания; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка; СД – сахарный диабет; ГКС – глюкокортикостероиды; ХБП – хроническая болезнь почек; ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ХЗВ – хронические заболевания вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; p – статистическая разница между пациентами с ожирением и без ожирения.					

По полу в группах с ожирением (группа 3 и 4) было больше женщин, чем мужчин (p=0,001). При анализе сопутствующей патологии у больных с ожирением

в отличие от пациентов без ожирения чаще встречались гипертоническая болезнь ($p=0,032$), сахарный диабет 2-го типа ($p<0,001$), хроническая болезнь почек ($p=0,001$), ХЗВ ($p = 0,012$) и ВТЭО в анамнезе ($p=0,013$).

Во всех группах исследования имеет место высокие концентрации воспалительных маркеров как общих (СРБ, ферритин, ПКТ), так и специфических (IP-10 и МСР-1). Данный результат можно связать с тем, что ожирение представляется собой патологический процесс, характеризующийся как хроническое системное воспаление и вызывается оно воспалительными цитокинами, секретируемыми адипоцитами, что приводит к накоплению макрофагов в жировой ткани [189].

Привлечению макрофагов способствует экспрессия МСР-1 и IP-10 в адипоцитах. Недавно было показано, что у мышей с дефицитом МСР-1 наблюдалось снижение количества макрофагов в жировой ткани, тогда как гиперэкспрессия МСР-1 приводила к увеличению накопления макрофагов [220]. Данный механизм вдвойне усиливается у пациентов с COVID-19, в его основе лежит синдром активации макрофагов [204].

При анализе динамики лабораторных показателей в 1 группе наблюдали значимое снижение значений провоспалительных маркеров: лейкоцитов, СОЭ, прокальцитонина, СРБ и ферритина (Таблица 34). Также установлено снижение содержания специфических провоспалительных маркеров - IP-10 и МСР-1 ($p<0,001$). В коагулограмме отмечено снижение уровней фибриногена ($p <0,001$) и Д-димера ($p=0,016$).

Во 2 группе выявлено нарастание лейкоцитоза при снижении СОЭ (Таблица 35) и снижение уровня СРБ ($p<0,001$), при этом концентрация ферритина оставалась высокой. Среди специфических маркеров обнаружено снижение только значений IP-10 ($p<0,001$), а величина МСР-1 оставалась без динамики ($p=0,387$). В коагулограмме определено уменьшение значений ПВ и фибриногена, а снижение уровня Д-димера было статистически незначимо ($p=0,429$).

У пациентов с ожирением, получавших НМГ (3 группа), наблюдали уменьшение значений специфических провоспалительных маркеров IP-10 и МСР-

1, а также снижение уровня СРБ при нарастании лейкоцитоза ($p < 0,001$). В коагулограмме отмечено снижение уровня ПВ и фибриногена ($p < 0,001$) (Таблица 36).

Таблица 34 – Динамика показателей у пациентов без ожирения, получавших НМГ (1 группа, $n=113$) Ме (Q_1 - Q_3)

Показатель (Нормальные значения)	В начале терапии	В конце терапии	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	344,45 (163,17-648,23)	50,2 (22,99-112,28)	<0,001
МСР-1 ($\leq 60,2$ пг/мл)	95,9 (65,75-144,8)	61,3 (44,45-108,3)	<0,001
Эритроциты ($3,5-5,5 \times 10^{12}/л$)	4,77 (4,41-5,08)	4,52 (4,1-4,93)	0,065
Гемоглобин (110-160 г/л)	135 (122-145)	127 (115-137)	0,091
Лейкоциты ($4,0-10,0 \times 10^9/л$)	6,7 (4,7-9,2)	5,18 (4,3-8,69)	<0,001
Тромбоциты ($100-400 \times 10^9/л$)	189 (144-260)	219 (176,0-302,5)	0,009
СОЭ (2-18 мм/ч)	23 (11-33)	14 (6-20)	<0,001
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	6,51 (5,7-7,96)	5,07 (4,86-8,5)	0,068
СРБ (≤ 5 мг/л)	57,8 (24-101,3)	6,8 (1,7-15)	<0,001
Ферритин (10-200 мкг/л)	738 (210-967)	364 (324-497)	<0,001
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,357 (0,348-0,469)	0,124 (0,054-0,364)	0,014
АЧТВ (12,6-28,7 с)	34,25 (25,9-36,8)	34,5 (26,3-36,95)	0,954
ПВ (9,8-12,2 с)	13,2 (12,2-14,2)	12 (11,05-12,95)	0,076
Фибриноген (1,8-3,5 г/л)	6,2 (5,4-6,8)	3,37 (2,8-4,92)	<0,001
МНО (0,85-1,15)	1,11 (1,03-1,2)	1,01 (0,95-1,09)	0,079
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,68 (0,4-0,75)	0,42 (0,36-0,465)	0,016
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии			

Таблица 35 – Динамика показателей у пациентов без ожирения, получавших НФГ (2 группа, n=58) Ме (Q₁-Q₃)

Показатель (Нормальные значения)	В начале терапии	В конце терапии	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	225,94 (86,93-490,45)	36,07 (9,03-101,88)	<0,001
МСР-1 (≤60,2 пг/мл)	79,95 (50,7-125)	71,45 (47,2-112,9)	0,387
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,7 (4,3-5,03)	4,5 (4,1-4,78)	0,073
Гемоглобин (110-160г/л)	138 (129-147)	130 (120-142)	0,127
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	6,8 (4,9-8,95)	10,5 (8,1-13,55)	<0,001
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	195 (166,5-256,5)	258 (184-322,5)	0,013
СОЭ (2-18мм/ч)	19 (8,0-33,5)	10 (2-22)	0,003
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	7,32 (6,1-9,5)	9,3 (6,6-13,7)	0,003
СРБ (≤ 5мг/л)	66,3 (38-126,9)	7,6 (4,05-13,35)	<0,001
Ферритин (10-200мкг/л)	848 (596-953)	578,2 (367-986)	0,233
ПКТ (≤0,5 нг/мл)	0,097 (0,07-0,173)	0,066 (0,05-0,174)	0,244
АЧТВ (12,6-28,7с)	33,75 (27,8-40,5)	29,6 (25,9-36,9)	0,635
Протромбиновое время (9,8-12,2 с)	12,4 (11,2-13,4)	11,6 (10,85-12,7)	0,037
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	5,5 (3,28-5,55)	2,43 (1,9-3,52)	<0,001
МНО (0,85-1,15)	1,06 (0,98-1,14)	1,0 (0,93-1,08)	0,065
Д-димер (≤0,5 нг/мл)	0,62 (0,37-1,01)	0,48 (0,27-0,83)	0,429

Примечание - НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии.

Таблица 36 – Динамика показателей у пациентов с ожирением, получавших НМГ (3 группа, n=76) Ме (Q₁-Q₃)

Показатель (Нормальные значения)	В начале терапии	В конце терапии	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	379,1 (198,6-648,2)	66,1 (32,7-108,6)	<0,001
МСР-1 ($\leq 60,2$ пг/мл)	109,7 (78,7-164,8)	76,35 (55,4-105,1)	0,006
Эритроциты ($3,5-5,5 \times 10^{12}/л$)	4,8 (4,5-5,2)	4,52 (4,07-4,84)	<0,001
Гемоглобин (110-160г/л)	137 (125-145)	127 (111-133)	<0,001
Лейкоциты ($4,0-10,0 \times 10^9/л$)	6,87 (5,4-9,2)	10,39 (8,24-12,9)	<0,001
Тромбоциты ($100-400 \times 10^9/л$)	197 (145-260)	206 (172-280)	0,501
СОЭ (2-18мм/ч)	23,5 (15-35)	18 (11-25)	0,073
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	7,5 (6,22-13,26)	6,5 (4,8-9,6)	0,442
СРБ (≤ 5 мг/л)	58,6 (25-139,8)	8 (2,5-18,0)	<0,001
Ферритин (10-200мкг/л)	241 (175-614,5)	367 (265-523)	0,65
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,43 (0,35-0,48)	0,36 (0,25-0,38)	0,094
АЧТВ (12,6-28,7с)	35,7 (25,9-36,8)	34,9 (30,5-36,8)	0,935
ПВ (9,8-12,2 с)	13,1 (12,3-14,2)	12,1 (11,2-12,8)	0,004
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	6,4 (5,9-7,1)	3,4 (2,6-5,03)	<0,001
МНО (0,85-1,15)	1,1 (1,04-1,19)	1,02 (0,96-1,08)	0,001
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,52 (0,4-0,81)	0,42 (0,4-0,54)	0,108

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии.

У пациентов с ожирением, получавших НФГ (4 группа), наблюдали сопоставимую динамику лабораторных показателей (Таблица 37), как и у пациентов без ожирения, получавших НФГ (2 группа).

Таблица 37 – Динамика исследованных показателей у пациентов с ожирением, получавших НФГ (4 группа, n=66)

Показатель (Нормальные значения)	В начале терапии Ме (Q ₁ -Q ₃)	В конце терапии Ме (Q ₁ -Q ₃)	р
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	315,6 (86,9-521,6)	47,9 (12,2-149,2)	<0,001
МСР-1 ($\leq 60,2$ пг/мл)	89,9 (57,4-154,6)	72,8 (48,2-128,7)	0,751
Эритроциты ($3,5-5,5 \times 10^{12}/л$)	4,7 (4,3-4,9)	4,4 (4,0-4,8)	0,025
Гемоглобин (110-160г/л)	135 (123-145)	126,5 (119-139)	0,027
Лейкоциты ($4,0-10,0 \times 10^9/л$)	7,05 (4,8-9,8)	10,2 (7,91-13)	<0,001
Тромбоциты ($100-400 \times 10^9/л$)	188 (151-239)	220,5 (184-293)	0,097
СОЭ (2-18мм/ч)	13 (8-31)	13 (2-26)	0,225
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	7,4 (5,55-9,65)	9,5 (7,8-13,7)	0,008
СРБ (≤ 5 мг/л)	89,1 (41,4-146)	7,6 (4,5-11)	<0,001
Ферритин (10-200мкг/л)	749 (414-956)	676 (502,2-923)	0,5
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,09 (0,06-0,16)	0,07 (0,06-0,22)	0,701
АЧТВ (12,6-28,7с)	35 (29,0-40,8)	29,4 (25,0-36,9)	0,513
ПВ (9,8-12,2 с)	12,7 (11,6-13,5)	11,6 (10,9-12,2)	0,035
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	4,5 (3,2-5,7)	2,5 (1,8-3,43)	<0,001
МНО (0,85-1,15)	1,08 (1,0-1,16)	0,98 (0,93-1,05)	0,001
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,7 (0,39-1,12)	0,48 (0,31-0,97)	0,94
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; р - уровень значимости при сравнении средних значений исследуемых показателей в начале и конце терапии.			

Из специфических маркеров снижался только уровень IP-10 ($p<0,001$), а уровень МСР-1 оставался без динамики ($p=0,751$). В коагулограмме обнаружено уменьшение ПВ, МНО и фибриногена, снижение значений Д-димера было статистически незначимо ($p=0,94$).

Таким образом, у пациентов как с ожирением, так и без ожирения происходило снижение содержания СРБ и IP-10, но при этом концентрация МСР-1 снижалась только у пациентов, получавших НМГ, как с ожирением, так и без него (1 и 3 группы). Это можно объяснить тем, что НМГ имеют способность повышать уровень супероксиддисмутазы в плазме, связываться с Р- и L-селектином и хемокинами - IL-8, активирующим нейтрофилы протеином-2 (neutrophil activating protein-2, NAP-2), в том числе и МСР-1 [238].

При оценке развития ВТЭО на фоне профилактики парентеральными антикоагулянтами отмечено, что у пациентов без ожирения (1 и 2 группы) отмечена сопоставимая частота ВТЭО (Таблица 38).

Таблица 38 – Частота венозных тромботических осложнений и кровотечений у обследованных пациентов

Показатель	Пациенты без ожирения n = 171, n (%)		Пациенты с ожирением n = 142, n (%)		p
	Группа 1 НМГ n=113	Группа 2 НФГ n=58	Группа 3 НМГ n=76	Группа 4 НФГ n=66	
ТЭЛА без источника	2 (1,8)	4 (6,9)	2 (2,6)	9 (13,6)	0,004
ТГВ	1 (0,9)	3 (5,2)	2 (2,6)	5 (7,6)	0,102
ТЭЛА	1 (0,9)	2 (3,4)	0 (0)	6 (9,1)	0,004
Кровотечение	1 (0,9)	7 (12,1)	4 (5,3)	11 (16,7)	0,001
Примечание - ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ - тромбоз глубоких вен; НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин					

У больных с ожирением, получавших НМГ и НФГ, частота ТГВ нижних конечностей была сопоставимой: 3 группа - 2,6% случаев и 4 группа - 7,6% случаев ($p=0,102$). При этом у пациентов с ожирением, получавших НФГ, имела место высокая частота ТЭЛА без источника, которая составила 13,6% случаев, а у пациентов, получавших НМГ, только 2,6% случаев ($p=0,004$). Что касается частоты

ТЭЛА с источником в нижних конечностях, по данным нашего исследования она составила 9,1% случаев у больных, принимавших НФГ (4 группа), а у больных, принимавших НМГ (3 группа), таких случаев не было ($p=0,004$).

Учитывая то, что пациенты с ожирением получали более высокие дозы антикоагулянтов, чем без ожирения, следует предположить, что и частота кровотечений у них оказалась больше, поэтому сравнение пациентов по данному параметру не обосновано. Однако обращает внимание высокая частота кровотечений у пациентов без ожирения, принимавших НФГ (2 группа), чем у пациентов, принимавших НМГ (1 группа): 7 (12,1%) случаев против 1 (0,9%) случаев соответственно ($p<0,001$).

При анализе пациентов с ожирением, отмечено что частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем НМГ (5,3% против 16,7% случаев; $p<0,001$). НМГ имеют более длительный период полураспада по сравнению с НФГ и низкий потенциал индуцировать кровотечение [160]. По нашим данным, у больных, принимавших НМГ, как с ожирением, так и без него, имела место низкая частота развития кровотечений в сравнении с приемом НФГ ($p<0,001$). Большие кровотечения были представлены забрюшинной гематомой, желудочно-кишечным кровотечением, геморроидальным кровотечением. Данные варианты осложнений приводили к хирургическим вмешательствам, гемотрансфузиям и сопровождалась летальным исходом.

Резюме

Проведенное исследование установило различную динамику специфических маркеров МСР-1 и IP-10 у пациентов с ожирением, которым проводилась профилактика ВТЭО различными парентеральными антикоагулянтами (НМГ и НФГ).

У пациентов без ожирения получавших НМГ (1 группа) установлено снижение содержания специфических провоспалительных маркеров - IP-10 и МСР-1 ($p<0,001$). В коагулограмме отмечено снижение уровней фибриногена ($p<0,001$) и Д-димера ($p=0,016$).

Во 2 группе у больных без ожирения, получавших НФГ среди

специфических маркеров обнаружено снижение только значений IP-10 ($p < 0,001$), а величина МСР-1 оставалась без динамики ($p = 0,387$). В коагулограмме снижаются значения ПВ и фибриногена, а снижение уровня Д-димера было статистически незначимо ($p = 0,429$).

У пациентов с ожирением, получавших НМГ (3 группа), наблюдали уменьшаться концентрация IP-10 и МСР-1. В коагулограмме отмечено снижение уровня ПВ и фибриногена ($p < 0,001$).

У пациентов с ожирением, получавших НФГ (4 группа), наблюдали сопоставимую динамику, как и у пациентов без ожирения, получавших НФГ (2 группа): снижается только уровень IP-10 ($p < 0,001$), а уровень МСР-1 оставался без динамики ($p = 0,751$). В коагулограмме уменьшается ПВ, МНО и фибриногена, снижение значений Д-димера было статистически незначимо ($p = 0,94$).

У больных с ожирением, получавших НМГ и НФГ, частота ТГВ нижних конечностей была сопоставимой: 3 группа - 2,6% случаев и 4 группа - 7,6% случаев ($p = 0,102$). При этом у пациентов с ожирением, получавших НФГ, имела место высокая частота ТЭЛА без источника, которая составила 13,6% случаев, а у пациентов, получавших НМГ, только 2,6% случаев ($p = 0,004$). Что касается частоты ТЭЛА с источником в нижних конечностях, по данным нашего исследования она составила 9,1% случаев у больных, принимавших НФГ (4 группа), а у больных, принимавших НМГ (3 группа), таких случаев не было ($p = 0,004$).

Обращает внимание высокая частота кровотечений у пациентов без ожирения, принимавших НФГ (2 группа), чем у пациентов, принимавших НМГ (1 группа): 7 (12,1%) случаев против 1 (0,9%) случаев соответственно ($p < 0,001$). При анализе больных с ожирением, наблюдается схожая тенденция по виду АКТ, а именно частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем НМГ (5,3% против 16,7% случаев; $p < 0,001$).

Таким образом, снижение содержания IP-10 и МСР-1 наиболее выражено у пациентов, получавших НМГ, как с ожирением, так и без него при низкой частоте развития ВТЭО и кровотечений в отличие от пациентов, получавших НФГ.

4.3. Оценка уровня маркеров апоптоза тромбоцитов и маркеров воспаления и коагуляции при проведении АКТ у пациентов с COVID-19

Материал данного раздела опубликован в статье:

Уровень маркеров апоптоза тромбоцитов при антикоагулянтной терапии на фоне инфекции COVID-19 А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т.17, №2. – С. 194-203. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Сучков И.А.) DOI 10.17116/kardio202417021194

Повышенная агрегация тромбоцитов лежит в основе патогенеза многих воспалительных заболеваний. Тромбоциты при «вирусной атаке» являются участниками сосудистых катастроф, активация которых приводит не только к формированию тромба, но и к образованию большого количества биологически активных веществ, поддерживающих воспаление [42]. Данная многофункциональность делает эти клетки ключевыми фигурами как в системе гемостаза, так и в регуляции воспалительного процесса [44].

На основе способности фосфатидилсерина (PS) и кальретикулина (CRT) взаимодействовать как с тромботическим, так и с воспалительным каскадами, а также их участие в апоптозе клеток крови, изучена динамика данных показателей у пациентов, которые принимали различные варианты антикоагулянтной профилактики при лечении коронавирусной инфекции.

Специфические маркеры (фосфатидилсерин и кальретикулин) исследовали в сыворотке, которую получали центрифугированием 5 мл образца цельной крови и хранили при – 80 °С до дальнейшего использования. Отбор проб проводился при поступлении в ковидный госпиталь, когда состояние пациента ухудшалось и он переводился в отделение реанимации, что являлось также конечной точкой исследования, и в конце терапии перед выпиской из стационара.

Группы исследования в начале назначения различных вариантов антикоагулянтной терапии были сопоставимы по возрасту, степени тяжести коронавирусной инфекции и лабораторным показателям. По гендерному признаку

во всех группах женщин было больше, чем мужчин (Рисунки 18 и 19).

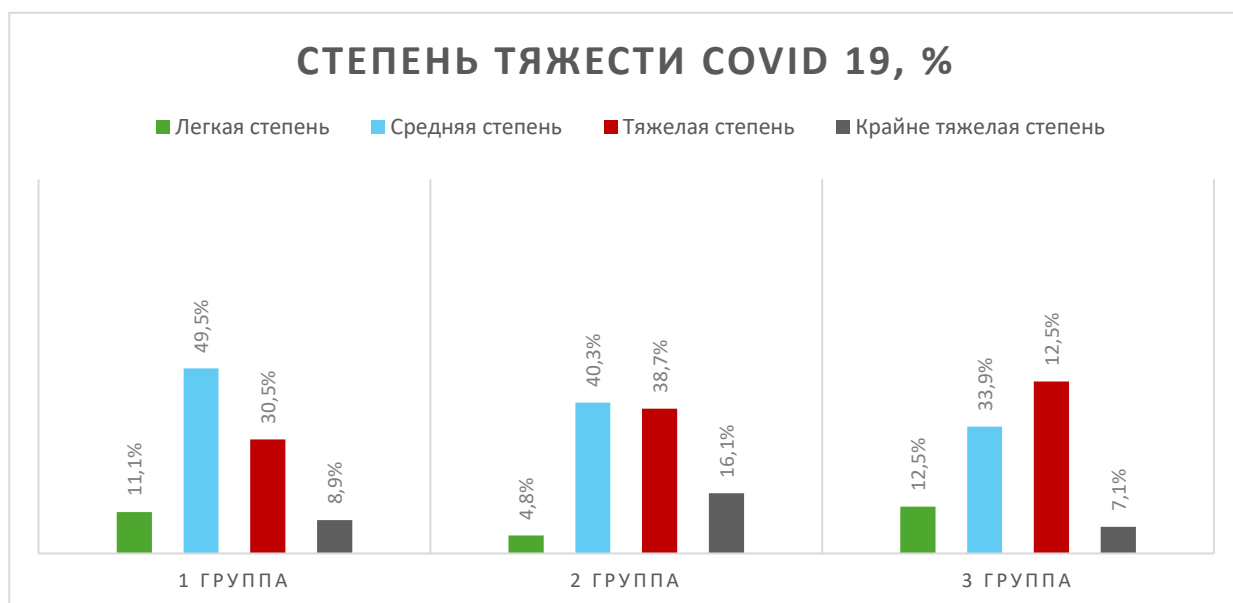


Рисунок 18 – Характеристика сравниваемых групп больных по степени тяжести COVID-19

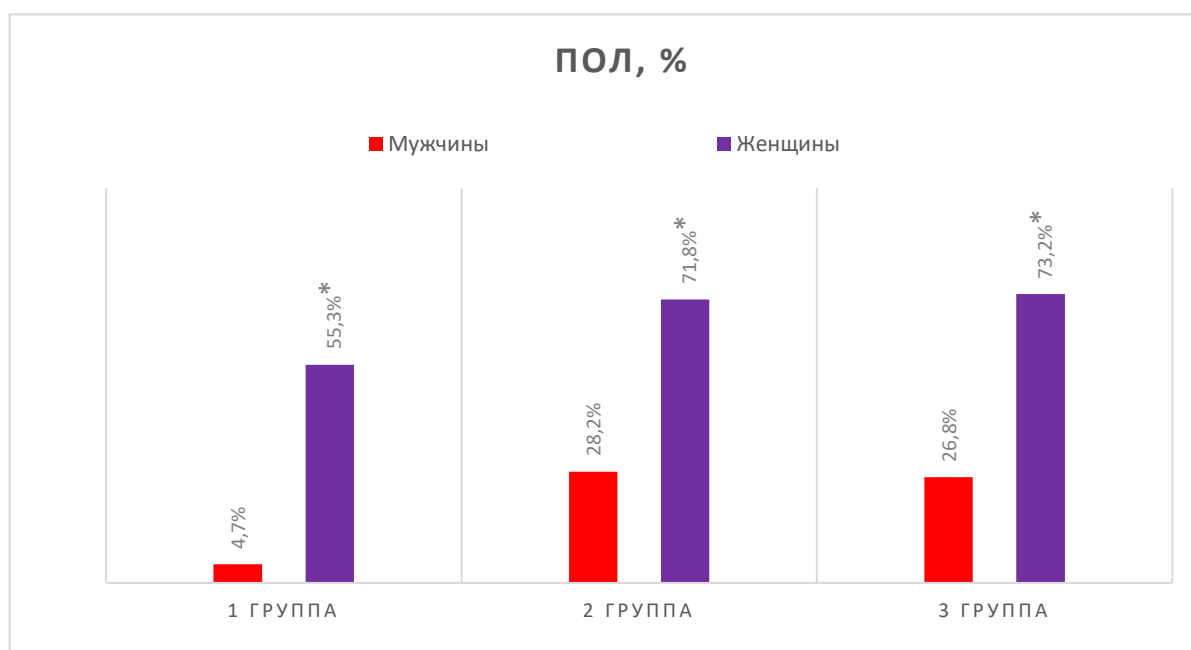


Рисунок 19 – Характеристика сравниваемых групп больных по полу
(* - $p = 0,003$)

При сборе анамнеза в исследуемых группах наблюдается триада сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у пациентов: гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет (Рисунок 20). Пациентам с ожирением назначались НМГ и НФГ в повышенной дозе (увеличение профилактической дозы на 50%). Также обращает внимание, что у пациентов, получавших парентеральные антикоагулянты (1 и 2 группы) были больные с ХЗВ (1 группа - 8,0% случаев, 2 группа - 16,0% случаев, $p=0,03$), которые являются факторами риска ВТЭО.

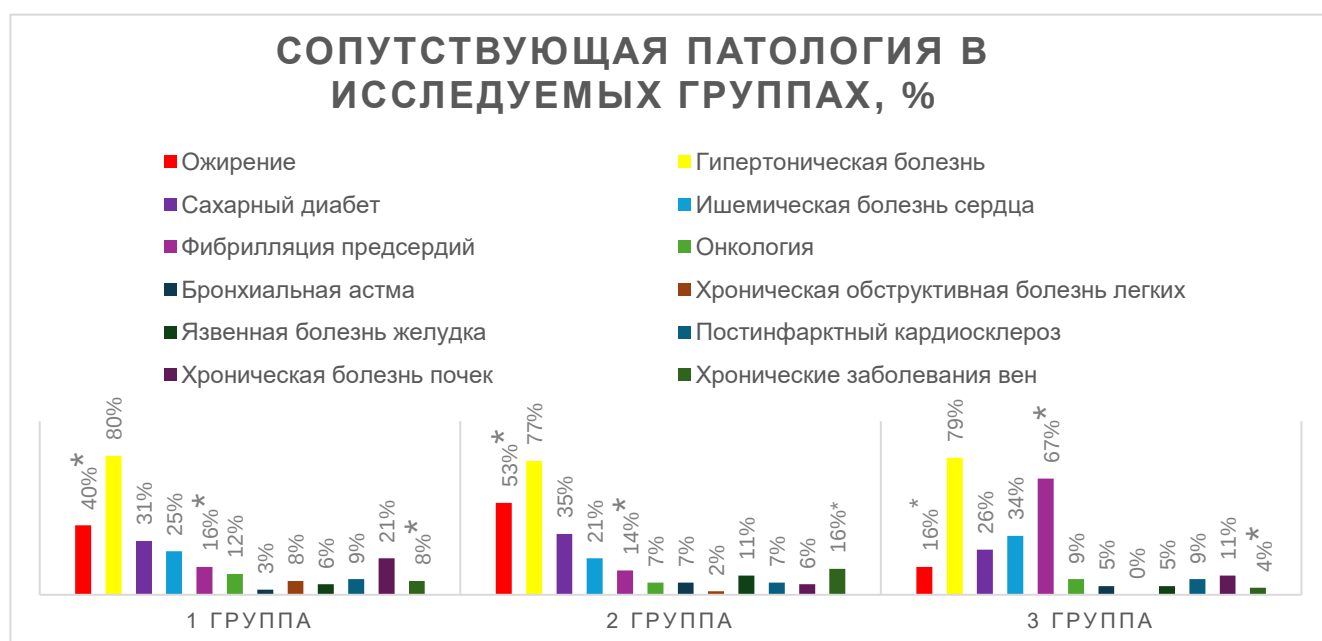


Рисунок 20 – Сопутствующая патология в исследуемых группах

Примечание - различия по ожирению: * - $p<0,001$, НМГ-НФГ $p=0,764$, НМГ-ПОАК $p=0,024^*$, НФГ-ПОАК $p<0,001$

Различия по фибрилляции предсердий: * - $p<0,001$ НФГ-НМГ $p=0,924$, НМГ-ПОАК $p<0,013$, НФГ-ПОАК $p=0,017$

Различия по хроническим заболеваниям вен: * - $p<0,001$, НМГ-НФГ $p=0,671$, НМГ-ПОАК $p=0,003$, НФГ-ПОАК $p=0,002^*$

Отмечена сопоставимая концентрация кальретикулина и фосфатидилсерина и показателей общего анализа крови у пациентов при поступлении (Таблица 39).

Таблица 39 – Лабораторные показатели в исследуемых группах при поступлении (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
CRT (4,73-15,59 пг/мл)	4,87 (2,7-7,96)	3,25 (2,13-5,35)	3,74 (2,18-6,38)	0,142
PS (17,24-96,70 пг/мл)	63,3 (42,45-86)	63,7 (43,75-91)	57,1 (42,2-85,9)	0,489
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,77 (4,41-5,08)	4,7 (4,3-5,03)	4,45 (4,2-4,83)	0,103
Гемоглобин (110-160г/л)	135 (122-145)	138 (129-147)	132 (125-139,5)	0,325
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	6,7 (4,7-9,2)	6,8 (4,9-8,95)	7,6 (5,35-11,65)	0,194
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	189 (144-260)	195 (166,5-256,5)	235,5 (174-322)	0,016
СОЭ (2-18мм/ч)	23 (11-33)	19 (8-33,5)	27 (15-43)	0,082
СРБ (≤ 5мг/л)	57,8 (24-101,3)	66,3 (38-126,9)	47,7 (17,2-104,4)	0,412

Продолжение Таблицы 39

Ферритин (10-200мкг/л)	738 (210-967)	848 (596-953)	432,5 (278-884)	0,371
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,357 (0,348-0,469)	0,097 (0,07-0,173)	0,055 (0,04-0,145)	0,467
АЧТВ (12,6-28,7с)	34,3 (25,9-36,8)	33,8 (27,8-40,5)	30,9 (27,8-36,8)	0,541
ПВ (9,8-12,2 с)	13,2 (12,2-14,2)	12,4 (11,2-13,4)	11,85 (10,9-13)	0,251
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	6,2 (5,4-6,8)	5,5 (3,28-5,55)	4,4 (3-5,66)	0,061
МНО (0,85-1,15)	1,11 (1,03-1,2)	1,06 (0,98-1,14)	1,06 (0,98-1,14)	0,301
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,68 (0,4-0,75)	0,62 (0,37-1,01)	0,54 (0,39-0,84)	0,214

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ - С - реактивный белок, ПКТ - прокальцитонин, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ - протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение, PS - фосфатидилсерин, CRT - кальретикулин

Обращают внимание высокие показатели фибриногена у пациентов, которые начали получать парентеральные антикоагулянты НМГ и НФГ (1 и 2 группы) только при поступлении в стационар, тогда как больные принимавшие ПОАК в амбулаторном периоде по поводу сопутствующих заболеваний сердца и ортопедических операций, уровень фибриногена был достоверно ниже ($p=0,061$).

В конце стационарного лечения наблюдается статистически значимое увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% (с 64,3 пг/мл до 76,15 пг/мл, $p=0,012$) при лечении низкомолекулярным гепарином. На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами достоверных отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено (Таблица 40). При активации тромбоцитов, происходит повышение концентрации фосфатидилсерина который является проапоптотическим белком, обладающего мощным прокоагулянтным потенциалом.

При этом, у пациентов, получавших НМГ (1 группа) в конце терапии также была повышена концентрация кальретикулина, который является кальций-зависимым белком с антикоагулянтной активностью. Несмотря на наличие большого количества инициаторов апоптоза, для поддержания активности данного процесса существуют факторы, препятствующие его развитию. К их числу относится влияние антиапоптотических белков (Bcl-2) и кальретикулина [61]. Таким образом, у пациентов с низкой частотой ВТЭО (1 группа) имеет место увеличение концентрации как антиапоптотического белка, так и проапоптотического.

При сопоставлении данных специфических маркеров с показателями воспаления, то можно отметить, что концентрация СРБ снизилась во всех группах исследования ($p=0,135$), но значения ферритина и ПКТ были меньше у пациентов, принимавших НМГ (1 группа). Среди показателей коагулограммы наблюдалась наименьшая концентрация фибриногена у пациентов, принимавших НМГ.

Данный результат еще раз подтверждает тот факт, что снижение всех провоспалительных показателей у пациентов, получавших НМГ, можно объяснить тем, что НМГ имеют способность противодействовать воспалительным цитокинам, ингибировать хемотаксис нейтрофилов и защищать эндотелиальные клетки [250].

Таблица 40 – Лабораторные показатели в исследуемых группах в конце стационарного лечения (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=56)	p
CRT (4,73-15,59 пг/мл)	5,26 (2,89-12,95)	2,81 (1,01-4,51)	3,38 (1,79-6,78)	p<0,001* НМГ-НФГ p<0,001* НМГ-ПОАК p=0,024* НФГ-ПОАК p=0,764
PS (17,24-96,70 пг/мл)	76,15 (56,25-110,55)	55,75 (43,2-91,6)	52,75 (42,6-86,4)	p=0,001* НМГ-НФГ p=0,021* НМГ-ПОАК p=0,005 НФГ-ПОАК p=0,913
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,52 (4,1-4,93)	4,5 (4,1-4,78)	4,25 (4-4,64)	p=0,064
Гемоглобин (110-160г/л)	127 (115-137)	130 (120-142)	127 (120-135)	p=0,156
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	10,2 (8,3-12,69)	10,5 (8,1-13,55)	9,9 (7,59-11,8)	p=0,313
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	219 (176-302,5)	258 (184-322,5)	235 (177,5-307,5)	p=0,372
СОЭ (2-18мм/ч)	14 (6-20)	10 (2-22)	12,5 (2,5-23,5)	p=0,159
СРБ (≤ 5мг/л)	6,8 (1,7-15)	7,6 (4,05-13,35)	9,1 (4,55-19,65)	p=0,135

Продолжение Таблицы 40

Ферритин (10-200мкг/л)	364 (324-497)	578,2 (367-986)	579 (402-952)	p<0,001* НМГ-НФГ p<0,001* НМГ-ПОАК p=0,283 НФГ-ПОАК p=1
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,024 (0,004-0,364)	0,166 (0,005-0,274)	0,262 (0,045-0,385)	p<0,001* НМГ-НФГ p<0,001* НМГ-ПОАК p<0,001* НФГ-ПОАК p=1
АЧТВ (12,6-28,7с)	34,5 (26,3-36,95)	29,6 (25,9-36,9)	27,3 (24,8-32,8)	p=0,081
ПВ (9,8-12,2 с)	12 (11,05-12,95)	11,6 (10,85-12,7)	11,7 (10,9-12,6)	p=0,16
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	2,43 (1,9-3,52)	3,37 (2,8-4,92)	4,1 (2,8-5,25)	p<0,001* НМГ-НФГ p<0,001* НМГ-ПОАК p=0,002* НФГ-ПОАК p=1
МНО (0,85-1,15)	1,01 (0,95-1,09)	1 (0,93-1,08)	1,05 (0,98-1,14)	p=0,471
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,42 (0,36-0,465)	0,48 (0,27-0,83)	0,7 (0,415-0,9)	p=0,388
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ - С реактивный белок, ПВ - протромбиновое время, ПКТ -прокальцитонин, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - международное нормализованное отношение, PS - фосфатидилсерин, CRT - кальретикулин				

Для оценки прогностической эффективности исследуемых параметров, мы связали полученные результаты ВТЭО, варианты антикоагулянтной терапии, анамнестические данные, общие лабораторные показатели и специфические маркеры. Как уже отмечено ранее в исследовании у пациентов 2 группы, получавших НФГ наблюдается высокая частота изолированной ТЭЛА без источника в нижних конечностях - 11,40% случаев, которая была выявлена у умерших больных по данным аутопсии. Данным пациентам при жизни выполнялось УЗДС и источника в нижних конечностях не обнаружено. Также во 2 группе наиболее часто выявлены ТГВ и ТЭЛА с источником в нижних конечностях (6,5% и 6,5% случаев соответственно). В 1 группе наблюдается низкая частота ВТЭО, а в 3 группе зарегистрирован только 1 (1,80%) случай ТГВ. Также во 2 группе оказалось наибольшее число пациентов на ИВЛ, чем в 1 и 3 группах (21 % случаев против 7% случаев, $p < 0,001$). Перевод больного на ИВЛ ухудшал прогноз на выздоровление, и высокая летальность наблюдалась во 2 группе - 21% случаев.

Методом логистической регрессии и ROC анализом установлено, что повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает риск развития ВТЭО в 1,033 (1,005-1,062) раз ($p = 0,02$). Наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 9,015 (2,784-29,191) раз ($p < 0,001$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 7,925 (2,397-24,377) раз ($p = 0,02$). Площадь под ROC-кривой составила $0,858 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,748-0,968, Значимость модели - $< 0,001$ (Рисунок 21). Выявляется оптимальное значения порога классификации в точке cut-off, определенные с помощью индекса Юдена, улучшающее прогностическую модель. При пороге классификации 0,072 чувствительность 75%, специфичность - 89,2%.

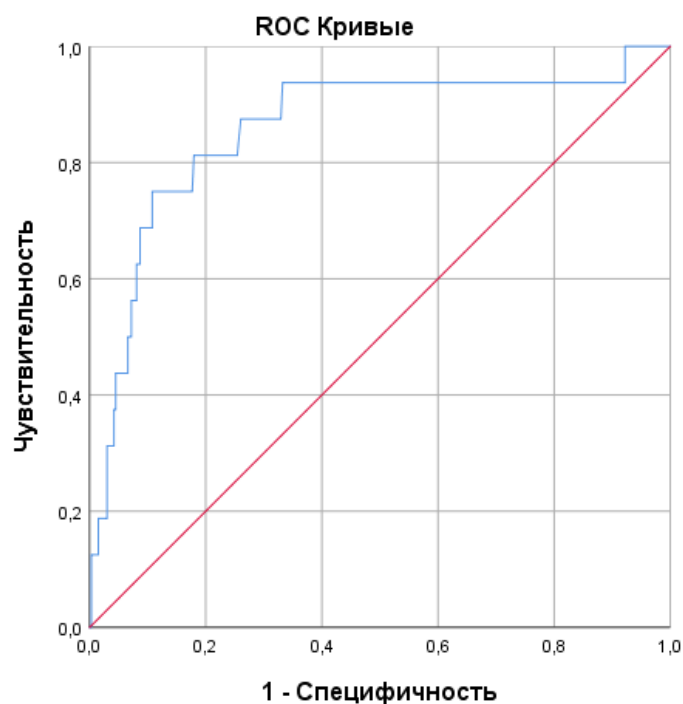


Рисунок 21 – Проверка прогностической модели прогнозирования ВТЭО основанная на исходном уровне фосфатидилсери́на, наличии хронических заболеваний вен и применения искусственной вентиляции легких методом ROC-анализа

Резюме

В конце стационарного лечения среди различных видов АКТ появились различия при анализе значений лабораторных показателей, а именно, концентрация кальретикулина (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p = 0,024$; НФГ-ПОАК $p = 0,764$) и фосфатидилсери́на (НМГ-НФГ $p = 0,021$; НМГ-ПОАК $p = 0,005$; НФГ-ПОАК $p = 0,913$) выше только у пациентов, принимавших НМГ (1 группа).

При сравнении специфических маркеров с показателями воспаления, то можно отметить, что концентрация СРБ снизилась во всех группах исследования ($p = 0,135$), но значения ферритина (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p = 0,283$; НФГ-ПОАК $p = 1$) и ПКТ (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p < 0,001$; НФГ-ПОАК $p = 1$) были меньше у пациентов, принимавших НМГ (1 группа). Среди показателей коагулограммы наблюдалась наименьшая концентрация фибриногена у пациентов, принимавших НМГ в отличие от больных получавших НФГ и ПОАК (НМГ-НФГ $p < 0,001$; НМГ-ПОАК $p = 0,002$; НФГ-ПОАК $p = 1$). Следовательно, НМГ обладают

более выраженными провоспалительными и антикоагулянтными свойствами в сравнении с другими видами АКТ.

Таким образом, данное исследование предложило прогностическую модель, в которой регламентировано, что, повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает риск развития ВТЭО в 1,033 (1,005-1,062) раз ($p=0,02$), но только у пациентов, которые принимали НМГ. Снижению уровня провоспалительных маркеров (СРБ, ферритина) и коагуляционных маркеров (Д-димера и фибриногена) наиболее выражено у пациентов, получавших НМГ.

4.4. Оценка динамики маркеров апоптоза тромбоцитов, показателей воспаления и коагуляции у пациентов с ожирением при использовании парентеральных антикоагулянтов

Материал данного раздела опубликован в статье:

Оценка показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при проведении различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбозмболических осложнений на фоне COVID-19. А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2024. – Т.32, №3. – С. 413-424. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.). DOI 10.17816/PAVLOVJ631743.

По данным мировой литературы от ВТЭО ежегодно страдают 10 миллионов человек во всем мире [43]. Частота ТГВ нижних конечностей составляет от 45 до 117 случаев на 100 тысяч, а изолированной ТЭЛА от 29 до 78 случаев на 100 тысяч населения ежегодно [145]. Основными факторами риска развития ВТЭО являются онкология, иммобилизация, большие хирургические вмешательства, травма, гормональная терапия, нарушения коагуляции и ожирение. В современной литературе можно встретить разделение факторов риска ВТЭО на большие и малые, транзиторные (временные) и персистирующие [207]. Одним из распространенных факторов риска ВТЭО является ожирение. Двумя основными путями, ответственными за гиперкоагуляцию при ожирении, являются

хроническое воспаление и нарушение фибринолиза [39].

До коронавирусной инфекции ожирение, как самостоятельное заболевание, представляло «пандемию», которая приводила к высокому риску смерти совместно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [104]. В отличие от COVID-19 «пандемия ожирения» не закончилась и будет продолжаться в настоящее время. При коронавирусной инфекции ожирение вошло в триаду сопутствующих проблем, наряду с сахарным диабетом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые встречались у пациентов с тяжелым течением [8, 82, 149]. Это подтверждено и в нашем исследовании, где наиболее часто у пациентов с ожирением встречались сахарный диабет 2 типа, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь, ХЗВ и ВТЭО в анамнезе (Таблица 33, раздел 4.2).

Данные Simonnet A. и соавторов указывают на то, что ИВЛ для лечения больных с тяжелой степенью COVID-19 применялась в 7 раз чаще у людей с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [140]. В нашем исследовании наиболее часто ИВЛ применялась у пациентов с ожирением, чем без него, а в данной популяции при межгрупповом сравнении высокая частота использования ИВЛ наблюдалась у пациентов, принимавших НФГ ($p_{3-4}=0,011$) (Рисунок 22).

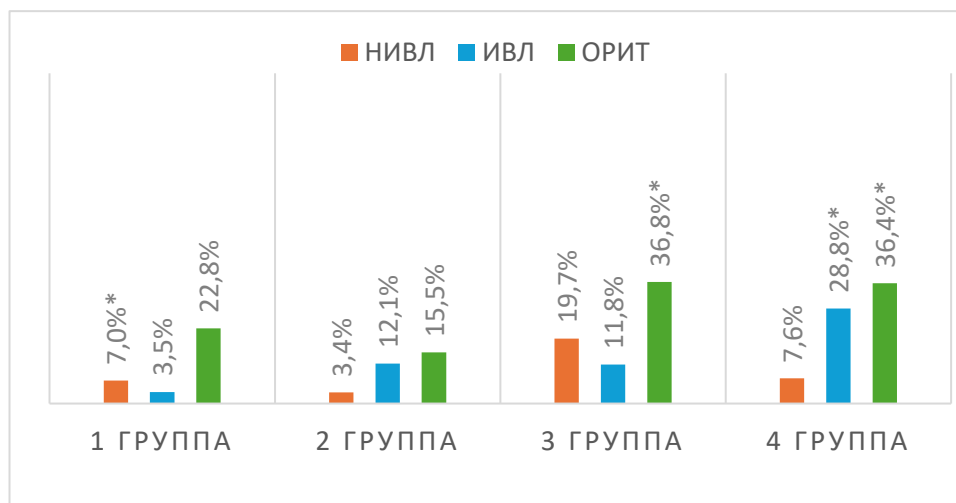


Рисунок 22 – Частота госпитализации в отделение реанимации и применения неинвазивной и искусственной вентиляции легких

Примечание - ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии; НИВЛ - неинвазивная искусственная вентиляция легких; ИВЛ - искусственная вентиляция легких. * - $p < 0,05$

По данным исследования Petrilli C.M. и соавторов среди 124 больных

коронавирусной инфекцией у 47,6% пациентов выявлено ожирение, при этом у 28,2% ИМТ превышал 35 кг/м², а распространённость пациентов, потребовавших ИВЛ, составила 68,6%. Таким образом, частота использования ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии для лечения больных с тяжелым течением COVID-19 более чем в 7 раз превышает таковую для людей с ИМТ >35 кг/м² по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ < 25 кг/м² [131].

Таким образом, наличие ожирения является особым неблагоприятным прогностическим фактором у больных с коронавирусной инфекцией, что обусловлено выраженной дыхательной недостаточностью вследствие гиповентиляции с одной стороны, и системным воспалением, вследствие вирусного воздействия с другой.

По результатам нашего исследования в начале терапии группы были также сопоставимы по маркерам воспаления (СРБ и ферритин), а также маркерам апоптоза тромбоцитов (Таблица 41). Однако, по данным исследования Antoniotti V. и соавторов уровень кальретикулина у детей оказался несколько выше с ожирением, чем без него [74]. Статистически достоверные отличия наблюдались только по уровню глюкозы крови, которая была выше у пациентов с ожирением.

В конце лечения коронавирусной инфекции отмечены различия по уровню глюкозы крови, фибриногена и ферритина, а именно в снижении их концентрации у пациентов, получавших НМГ как с ожирением, так и без него (1 и 3 группы) (Таблица 42).

Концентрация в крови кальретикулина у пациентов с ожирением существенно выше у при приеме НМГ по сравнению с больными получавших НФГ (6,4 (3,39-15,24) пг/мл против 3,11 (1,87-4,7) пг/мл, $p=0,009$). Уровень фосфатидилсерина имеет высокие значения у больных принимавших НМГ, в сравнении с пациентами получавших НФГ (81,95 (62,2-107,6) пг/мл против 54,4 (43,2-89,2) пг/мл, $p=0,046$

Таблица 41 – Лабораторные показатели в исследуемых группах при поступлении (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Нет ожирения (n=171)		Есть ожирение (n=142)		p
	Группа НМГ (n=113)	Группа НФГ (n=58)	Группа НМГ (n=76)	Группа НФГ (n=66)	
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,7 (4,4-5)	4,8 (4,3-5,1)	4,8 (4,5-5,2)	4,7 (4,3-4,9)	0,17
Гемоглобин (110-160г/л)	135 (122-144)	141 (132-150)	137 (125-145)	135 (123-145)	0,044
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	6,11 (4,3-9,2)	6,65 (5,2-7,8)	6,87 (5,4-9,2)	7,05 (4,8-9,8)	0,555
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	179 (142-262)	199 (173-281)	197 (145-260)	188 (151-239)	0,168
СОЭ (2-18мм/ч)	23 (11-31)	25,5 (10-35,5)	23,5 (15-35)	13 (8-31)	0,211
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	6,44 (5,55-7,67)	5,7 (4,1-10,23)	7,5 (6,22-13,26)	7,4 (5,55-9,65)	0,005
СРБ (≤ 5мг/л)	53,3 (21,8-90,2)	69,4 (36,6-114)	58,6 (25-139,8)	89,1 (41,4-146)	0,011
Ферритин (10-200мкг/л)	628 (212-419)	884 (713-920)	641 (175-614,5)	749 (414-956)	0,358
АЧТВ (12,6-28,7с)	33,2 (26,3-36,7)	32,7 (27,7-36,9)	35,7 (25,9-36,8)	35 (29-40,8)	0,49
ПВ (9,8-12,2 с)	13,3 (12,1-14,4)	12,1 (11-13,1)	13,1 (12,3-14,2)	12,7 (11,6-13,5)	p<0,001
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	6,1 (5,2-6,6)	4,5 (3,5-5,5)	6,4 (5,9-7,1)	4,5 (3,2-5,7)	p<0,001
МНО (0,85-1,15)	1,13 (1,03-1,24)	1,05 (0,97-1,1)	1,1 (1,04-1,19)	1,08 (1-1,16)	0,002
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,48 (0,36-0,57)	0,53 (0,32-0,92)	0,52 (0,4-0,81)	0,7 (0,39-1,12)	0,108
CRT (4,73-15,59 пг/мл)	5,03 (2,22-8,6)	3,85 (1,88-4,74)	4,82 (2,82-7,7)	4,18 (2,24-5,87)	0,204
PS (17,24-96,70 пг/мл)	64,75 (42,65-89,73)	66,2 (43,4-86,4)	63,15 (41,2-83,1)	62,6 (44,1-97,8)	0,654
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ -С -реактивный белок, АЧТВ -активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ -протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение					

Таблица 42 – Лабораторные показатели в исследуемых группах в конце стационарного лечения (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Нет ожирения (n=171)		Есть ожирение (n=142)		p
	Группа 1 НМГ (n=113)	Группа 2 НФГ (n=58)	Группа 3 НМГ (n=76)	Группа 4 НФГ (n=66)	
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,51 (4,1-4,93)	4,5 (4,2-4,72)	4,52 (4,07-4,84)	4,4 (4-4,8)	p=0,731
Гемоглобин (110-160г/л)	128 (118-137)	133 (123-144)	127 (111-133)	126,5 (119-139)	p=0,105
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	10,1 (8,4-12,7)	10,8 (9,32-13,7)	10,39 (8,24-12,9)	10,2 (7,91-13)	p=0,603
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	228 (176-319)	289 (176-338)	206 (172-280)	220,5 (184-293)	p=0,19
СОЭ (2-18мм/ч)	14 (6-19)	8 (1-20)	18 (11-25)	13 (2-26)	p=0,071
Глюкоза (3,5-6,3 ммоль/л)	5,7 (4,9-7,3)	9,1 (6,6-14,57)	6,5 (4,8-9,6)	9,5 (7,8-13,7)	p<0,001
СРБ (≤ 5мг/л)	6,2 (1,4-13,9)	7,85 (4-18,9)	8 (2,5-18)	7,6 (4,5-11)	p=0,456
Ферритин (10-200мкг/л)	372,5 (347,5-445,5)	877,8 (512-988)	367 (265-523)	676 (502,2-923)	p=0,001
АЧТВ (12,6-28,7с)	31,4 (25,9-36,8)	29,7 (25,7-37,5)	34,9 (30,5-36,8)	29,4 (25-36,9)	p=0,422
ПВ (9,8-12,2 с)	12 (11-13)	11,65 (10,75-12,7)	12,1 (11,2-12,8)	11,6 (10,9-12,2)	p=0,36
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	3,31 (2,8-4,7)	2,39 (1,94-3,44)	3,4 (2,6-5,03)	2,5 (1,8-3,43)	p<0,001
МНО (0,85-1,15)	1 (0,94-1,1)	1,01 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,08)	0,98 (0,93-1,05)	p=0,323
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,4 (0,34-0,46)	0,56 (0,24-0,83)	0,42 (0,4-0,54)	0,48 (0,31-0,97)	p=0,363
CRT (4,73-15,59 пг/мл)	4,93 (2,65-11)	2,44 (0,94-3,7)	6,4 (3,39-15,24)	3,11 (1,87-4,7)	p<0,001
PS (17,24-96,70 пг/мл)	74,6 (53,2-112)	61,4 (43,2-117,15)	81,95 (62,2-107,6)	54,4 (43,2-89,2)	p=0,036
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ -С -реактивный белок, АЧТВ -активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ -протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение					

Как уже отмечено ранее в нашем исследовании у пациентов с ожирением, получавших НФГ (4 группа), имела место высокая частота ТЭЛА без источника, которая составила 13,6% случаев, а у пациентов, получавших НМГ, частота данного осложнения составила только 2,6% случая ($p = 0,004$). ТЭЛА с источником в нижних конечностях составила 9,1% случаев у больных, принимавших НФГ с ожирением (4 группа), а у больных, принимавших НМГ с ожирением (3 группа), таких случаев не было ($p = 0,004$) (Рисунок 23).

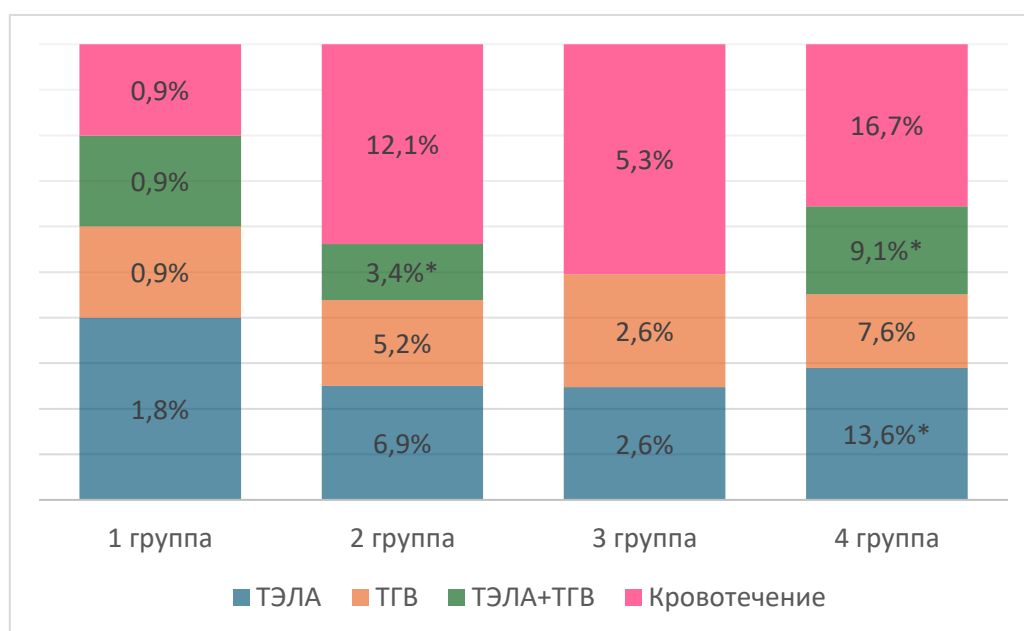


Рисунок 23 – Частота ВТЭО и кровотечений у обследованных пациентов
Примечание - ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ - тромбоз глубоких вен; * - $p < 0,05$

Очевидно, что коронавирусная инфекция сопряжена с развитием ВТЭО, которое возникает на фоне системного воспалительного процесса, приводящего к высвобождению большого количества цитокинов, хемокинов, ингибиторов и активаторов апоптоза [57]. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов, синтезируемых адипоцитами, что приводит, к поддержанию в организме хронического скрытого воспалительного процесса. Ожирение приводит к гипертрофии адипоцитов и нарушению регуляции протромботических адипокинов (лептина и резистина) и является независимым

фактором риска ВТЭО. Eric K Broni и соавторы (2023) установили, что высокие уровни резистина в плазме ассоциировались с большим риском развития ВТЭО в популяции людей [54]. Bodary P.F. и соавторы (2002) в экспериментальном исследовании на животных установили, что мыши с дефицитом лептина защищены от артериального тромбоза [116]. Протромботический эффект лептина опосредован активацией рецепторов лептина в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, что способствует синтезу тромбосана и активации рецептора фибриногена $\alpha\text{IIb}\beta 3$, что приводит к усиленной агрегации тромбоцитов [122]. Так или иначе воспалительный процесс при COVID-19, усиленный наличием ожирения, приводит к усилению регуляции прокоагулянтных факторов, усиленной активации тромбоцитов и апоптозу клеток крови [190].

По нашим данным, у больных, принимавших НМГ с ожирением, имела место низкая частота развития кровотечений в сравнении с приемом НФГ (5,3% случаев против 16,7% случаев соответственно, $p_{3-4}=0,056$). Причину высокой частоты кровотечений у пациентов, получавших НФГ, можно объяснить тем, что недостаток фосфатидилсерина на поверхности активированных тромбоцитов неизбежно приведет к снижению выработки тромбина, что сделает невозможным завершение процесса гемостаза и вызовет гипокоагуляцию.

Резюме

Таким образом, концентрация в крови кальретикулина у пациентов с ожирением существенно выше у при приеме НМГ по сравнению с больными получавших НФГ (6,4 (3,39-15,24) пг/мл против 3,11 (1,87-4,7) пг/мл, $p=0,009$). Также концентрация фосфатидилсерина имеет высокие значения у больных принимавших НМГ, в сравнении с пациентами получавших НФГ (81,95 (62,2-107,6) пг/мл против 54,4 (43,2-89,2) пг/мл, $p=0,046$)

При этом, у пациентов, принимавших НМГ, имеет место низкая частота развития ВТЭО (2,6% случаев против 13,6% случаев, $p_{3-4}<0,05$) и кровотечений (5,3% случаев против 16,7% случаев соответственно, $p_{3-4}<0,05$), в сравнении с группой пациентов, принимавших НФГ. В свете недавнего прогресса в понимании основных механизмов и регуляторных факторов, ответственных за тромбоз,

связанный с ожирением, есть надежда, что могут появиться новые молекулярные мишени для АКТ. Учитывая центральную роль хронического воспаления в повышении риска тромбообразования, вызванного ожирением, потенциал воздействия НМГ на провоспалительные пути является актуальным направлением.

4.5. Значение лабораторных специфических маркеров воспаления и апоптоза для оценки развития геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной профилактики ВТЭО

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. *Лабораторные предикторы развития кровотечений при антикоагулянтной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. – 2024. – Т. 30, №4. – С. 32-42. – (Соавт.: Поваров В.О., Сучков И.А.).*

2. *Факторы риска развития геморрагических осложнений при профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19 А.Б. Агапов, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст: непосредственный //Флебология. – 2024. – Т.18, №3. – С. 222-231. – (Соавт.: Поваров В.О., Никифоров А.А., Максаев Д.А., Чобанян А.А., Сучков И.А.). DOI 10.17116/flebo202418031222.*

По данным литературы частота геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией в среднем составляет от 4,8 до 7,8% случаев и может быть существенно больше при использовании лечебных доз антикоагулянтов [217]. Исследование Al-Samkari Н. и соавторов (2020), которое охватило 400 пациентов с COVID-19 показало, что общая частота кровотечений у пациентов в тяжелом состоянии при назначении лечебной дозы антикоагулянта составила 7,6% случаев, а частота серьезных кровотечений 5,6% случаев [100].

Как уже было отмечено результатами рандомизированных контролируемых исследований у больных, с тяжелой степенью заболевания, рутинное увеличение дозы антикоагулянтов до промежуточной или лечебной не улучшает клинических исходов заболевания. Вместе с тем у отдельных больных, находящихся в ОРИТ,

лечебные дозы антикоагулянтов могут способствовать снижению частоты тромбозов ценой увеличения риска кровотечений [140, 158]. Поэтому выявление факторов риска развития кровотечений является актуальной задачей еще на моменте поступления пациента в стационар, а помочь в ее решении могут лабораторные показатели, которые могут подать «сигнал» для поиска безопасного способа антикоагулянтной профилактики в стихии «цитокинового шторма» и системной коагулопатии.

В данном исследовании проведена оценка и сопоставлены результаты 6 стандартных лабораторных показателей, основанных на коагуляции (протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Д-димер, фибриноген и количество тромбоцитов), 4 лабораторных показателя воспаления (лейкоциты, СРБ, ферритин и прокальцитонин) и специфических маркеров воспаления (МСР-1, IP-10) и апоптоза тромбоцитов (фосфатидилсерина и кальретикулина).

Однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии использовались для оценки того, являются ли параметры коагуляции или воспаления, полученные в ходе первоначальной клинической оценки, предикторами кровотечений, диагностированных во время госпитализации.

Анализ общей частоты геморрагических осложнений показал, что наибольшее количество больших кровотечений наблюдалось у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) (Таблица 43).

Таблица 43 – Частота ВТЭО и кровотечений в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 НМГ (n=190)	Группа 2 НФГ (n=123)	Группа 3 ПОАК (n=57)	Р
Большие	1 (0,5%)	6 (4,9%)	0 (0%)	0,004 1-2 p=0,003 1-3 p=1 2-3 p=0,023
Значимые	3 (1,6%)	5 (4,06%)	0 (0%)	0,246
Малые	14 (7,4%)	22 (17,9%)	3 (5,3%)	0,025 1-2 p=0,004 1-3 p=0,649 2-3 p=0,003
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоемболия легочной артерии, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты				

Критериями **больших кровотечений** согласно Комитету Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) являются кровотечение с летальным исходом, интраокулярное, внутрисуставное, ретроперитонеальное, наружное желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение, приведшее к снижению гемоглобина на 20 г/л и более, кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии, кровотечение с последующим хирургическим вмешательством [107]. По результатам нашего исследования это были желудочно-кишечные, легочные кровотечения и кровотечениями из мочеполового тракта. Несмотря на отмену АКТ, гемостатическую и симптоматическую терапию, 6 (4,9%) пациентов 2 группы с большими кровотечениями скончались (Рисунок 24 и 25).

Очевидно, что ведущей причиной геморрагического инфаркта легкого явился легочный тромбоз в русле легочной артерии, а не венозные эмболии. При микроскопическом исследовании были выявлены тромбоз ветвей легочной артерии вследствие гиперкоагуляции и продуктивного эндартериита, геморрагические инфаркты, кровоизлияния в легких. Геморрагический инфаркт характеризовался тем, что зоны омертвения были пропитаны кровью.



Рисунок 24 – Субплевральное кровотечение у пациента с COVID-19



Рисунок 25 – Геморрагический инфаркт легкого у пациента с COVID-19

Критериями **значимых кровотечений** являются небольшое кровотечение с нарушением показателей гемодинамики, кровотечение, приведшее к госпитализации, подкожная гематома площадью больше, чем 25 см^2 (или 100 см^2 при травматическом генезе), повторяющееся носовое кровотечение длительностью более 5 минут, или приведшее к вмешательству (тампонаде или электрокоагуляции), десневые кровотечения, возникшее спонтанно, или длящееся более 5 минут, спонтанная макроскопическая гематурия, или гематурия более 24 часов после вмешательства на мочеполовой системе, макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение, включающее, по крайней мере, 1 эпизод ректального кровотечения, кровохарканье при отсутствии подозрений на ТЭЛА [107]. Среды значимых геморрагических осложнений статистически достоверной разницы в группах исследования не было ($p=0,246$), и данный вариант кровотечений в нашем исследовании представлен геморроидальными, носовыми, легочными кровотечениями в форме кровохарканья и напряженными гематомами (Таблица 43).

К **малым кровотечениям** относятся все остальные случаи геморрагий, не отвечающие критериям больших и клинически значимых кровотечений [205].

Малые кровотечения также больше встречались у пациентов 2 группы, которые принимали НФГ в сравнении 1 и 3 группами (группы 1 и 2 $p=0,004$, группы 2 и 3 $p=0,003$) (Таблица 43). Малые кровотечения были представлены ненапряженными подкожными гематомами, носовыми кровотечениями, кровоточивостью при чистке зубов. Таким образом, наибольшая частота больших кровотечений в нашем исследовании отмечена у пациентов, которые принимали НФГ (2 группа).

Основными анамнестическими факторами развития кровотечений по сопутствующим заболеваниям согласно результатам, проведенного однофакторного и многофакторного анализа являются наличие ожирения (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), ХВН (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034), $p=0,042$), и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), $p=0,005$) (Таблица 44).

Наличие ожирения, ХВН и ВТЭО в анамнезе являлись факторами для назначения промежуточных доз антикоагулянтов, что сыграло отрицательную роль в повышении риска кровотечений. В литературе встречаются противоречивые данные о режимах дозирования антикоагулянтов у пациентов с ожирением.

По мнению Imberti D. и соавторов (2014), где сравнивались два режима дозирования эноксапарина (30 мг или 40 мг подкожно два раза в день) в когорте бариатрических хирургических пациентов отмечено, что ВТЭО была значительно ниже при более высокой дозе (5,4% против 0,6%, $p < 0,01$) и при отсутствии разницы в частоте кровотечений [189].

А по данным Jiménez D. и соавторов (2021) провели оценку эффективности и безопасности эноксапарина и гепарина у пациентов с ожирением, где пациенты были стратифицированы в соответствии с получением стандартной или высокой дозы антикоагулянта (80 мг/день эноксапарина или 22500 единиц НФГ в день) отметили, что частота ВТЭО составила 1,48% при стандартном дозировании по сравнению с 0,77% в группе с высокими дозами [OR (95% ДИ) 0,52 (0,27-1,00); $p = 0,05$]. Как и в предыдущем исследовании, никакой разницы в кровоизлияниях отмечено не было [147].

Таблица 44 – Факторы риска кровотечений с учетом клинико-анамнестических данных пациентов при поступлении

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,009 (0,98-1,039)	0,551	-	-
Пол				
-мужской	0,677 (0,29-1,582)	0,368	-	-
-женский	1,477 (0,632-3,451)			
Сопутствующие заболевания				
-Ожирение	3,968 (1,717-9,171)	0,001*	3,225 (1,275-8,16)	0,013*
-ИБС	1,455 (0,634-3,338)	0,376	-	-
-ПИКС	1,458 (0,412-5,156)	0,558	-	-
-Нарушение ритма	0,997 (0,331-2,997)	0,995	-	-
-ГБ	2,381 (0,7-8,1)	0,165	-	-
-ОНМК	-	0,999	-	-
-ХОБЛ	-	0,998	-	-
-ЯБЖ	2,312 (0,739-7,227)	0,15	-	-
-СД	1,435 (0,65-3,168)	0,372	-	-
-ХБП	0,718 (0,209-2,468)	0,598	-	-
-ХВН (СЕАР С3-С6)	2,736 (1,032-7,256)	0,043*	2,889 (1,039-8,034)	0,042*
-ВТЭО	6,542 (2,095-20,423)	0,001*	5,694 (1,69-19,187)	0,005*
-Онкология	1,609 (0,525-4,929)	0,405	-	-
-Травма	-	0,999	-	-
- ЧТКА и ЭП КА	3,12 (0,337-28,906)	0,316	-	-
Степень тяжести коронавирусной инфекции				
-Легкая	0,772 (0,175-3,407)	0,732	-	-
-Средняя	0,483 (0,207-1,126)	0,092	-	-
-Тяжелая	1,387 (0,636-3,029)	0,411	0,55 (0,218-1,384)	0,204
-Крайне тяжелая	2,392 (0,909-6,298)	0,077	-	-
Кислородная терапия				
НИВЛ	3,598 (1,411-9,175)	0,007*	5,31 (1,121-25,154)	0,001*
ИВЛ	1,739 (0,624-4,843)	0,29	-	-
ОРИТ	1,68 (0,747-3,78)	0,21	-	-
Вид антикоагулянтной терапии				
-НМГ	0,184 (0,069-0,497)	0,001*	0,174 (0,063-0,479)	0,001*
-НФГ	4,008 (1,789-8,975)	0,001*	1,686 (0,467-6,088)	0,425
-ПОАК	1,24 (0,451-3,412)	0,676	-	-
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; ИМТ - индекс массы тела; КТ - компьютерная томография; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ФП - фибрилляция предсердий; ГБ - гипертоническая болезнь; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; РЗ - ревматические заболевания, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ - язвенная болезнь желудка; СД - сахарный диабет; ГКС - глюкокортикостероиды; ХБП - хроническая болезнь почек; ЧТКА и ЭП КА - чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и эндопротезирование коронарных артерий. ХВН - хроническая венозная недостаточность; СЕАР - Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological (классификация хронических заболеваний вен). ВТЭО - венозные тромбозомболические осложнения; p - статистическая разница между пациентами с ожирением и без ожирения.				

Возраст и половой признак не являлся критерием развития кровотечений у пациентов с коронавирусной инфекцией. Однако, по данным Shah A, Donovan K. и соавторов (2020) пациенты с COVID-19, у которых наблюдались кровотечения, были преимущественно мужчинами, с более высокими показателями SOFA и потребностями кислородной поддержке в ОРИТ [236].

Пациенты с тяжелой степенью COVID-19 с объемом вирусного поражения легких, более 70%, у которых в качестве кислородной терапии в ОРИТ применяли НИВЛ, имели высокие риск развития кровотечений. Данный результат согласуется с данными исследования ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP при котором сделано заключение, что, первоначальная стратегия антикоагуляции гепарином в терапевтических дозах среди некритически больных увеличила вероятность выживания до выписки из больницы при меньшем использовании органной поддержки, но высокой частоте кровотечений на уровне отделения интенсивной терапии по сравнению с обычной тромбопрофилактикой [117].

По варианту АКТ отмечено, что использование НМГ снижало риск развития кровотечений (ОШ (95% ДИ =0,174 (0,063-0,479) $p=0,001$), в отличии от других антикоагулянтов. По данным Spyropoulos A.C. и соавторов (2021), которые провели исследование с участием 3746 тяжелобольных пациентов, получавших тромбопрофилактику НФГ, кровотечение произошло у 5,6% пациентов. Факторы, связанные с кровотечением, включали повышение АЧТВ, тромбоцитопению, заместительную почечную терапию и применение НФГ в лечебной дозе [118].

По данным нашего исследования среди показателей коагуляции именно высокий уровень Д-димера, низкие значения фибриногена, а среди маркеров воспаления высокая концентрация лейкоцитов и ферритина представляют прогностическую значимость при развитии кровотечений (Таблица 45). Данные литературы указывают, что повышенные концентрации Д-димера, ферритина, и количества лейкоцитов при поступлении могут отражать нагрузку на свертываемость крови до поступления и использоваться для выявления пациентов с кровотечениями [248]. Полученный результат еще можно связать с тем, что

преобладающим вариантом кровотечения, связанного с коронавирусной инфекцией, является внутрилегочное кровотечение, и вероятно, что локальная легочная внутрисосудистая коагулопатия прогрессирует до системной коагулопатии [135].

Таблица 45 – Факторы риска кровотечений с учетом лабораторных данных пациентов при поступлении

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p		ОШ (95% ДИ)
Общий анализ крови				
-Эритроциты	0,987 (0,543-1,796)	0,966	-	-
-Гемоглобин	1,014 (0,992-1,037)	0,208	-	-
-Лейкоциты	1,038 (0,9997-1,079)	0,052	1,043 (1,003-1,084)	0,035*
-Тромбоциты	0,999 (0,995-1,003)	0,652	-	-
-СОЭ	0,996 (0,968-1,025)	0,805	-	-
Биохимический анализ крови				
-Креатинин	0,99 (0,974-1,006)	0,216	-	-
-АСТ	1,001 (0,992-1,01)	0,849	-	-
-АЛТ	1,001 (0,994-1,009)	0,692	-	-
-Глюкоза	1,048 (0,976-1,127)	0,197	-	-
-СРБ	0,999 (0,993- 1,005)	0,778	-	-
-Ферритин	1,002 (1,0003-1,004)	0,028*	1,002 (0,999-1,004)	0,191
-ПКТ	0,284 (0,02-4,14)	0,357	-	-
Коагулограмма				
-АЧТВ	0,998 (0,967-1,03)	0,895	-	-
-ПВ	0,821 (0,641-1,05)	0,116	-	-
-Фибриноген	0,754 (0,608-0,935)	0,01*	0,85 (0,671-1,075)	0,175
-МНО	0,896 (0,421-1,909)	0,777	-	-
- D-димер	1,436 (1,003-2,058)	0,048*	1,524 (1,019-2,28)	0,04*
Маркеры воспаления и гемостаза				
-IP-10	1 (0,999-1,001)	0,882	-	-
-KR	1,029 (0,995-1,064)	0,098	1,035 (0,995-1,077)	0,09
-PS	1,001 (0,998-1,003)	0,734	-	-
-MCP-1	1,003 (0,999-1,007)	0,175	-	-
Примечание - СОЭ - скорость оседания эритроцитов, АСТ-аспартатаминотрансфераза, АЛТ-аланинаминотрансфераза; СРБ -С -реактивный белок, ПКТ -прокальцитонин, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ -протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение, IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; KR - кальретикулин, PS - фосфатидилсерин, MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1				

Лабораторные доказательства коагулопатии также часто встречались во время вспышки SARS-CoV-1 в 2002 году [58]. Напротив, сообщения о кровотечениях при других вирусных инфекциях, таких как лихорадка Эбола, где

повреждение органов происходит преимущественно в печени и периферических сосудах, что позволяет предположить, что преобладание кровотечения или тромбоза зависит от этиологии и патогенеза вирусной инфекции [130]. Высокие значения специфических маркеров воспаления и тромбоза (IP-10 и MCP-1) в начале лечения не указывали на развития геморрагических осложнений.

Методом логистической регрессии и ROC анализом предложена модель прогнозирования кровотечения, при котором пороговое значение ферритина в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, - 569 мкг/л. Направление проверки по возрастанию, при значении ферритина равном или выше точки cut-off прогнозируется развитие кровотечения. Площадь под ROC-кривой составила $0,707 \pm 0,083$ с 95% ДИ: 0,545-0,87 (Рисунок 26). Значимость модели - 0,028. Чувствительность и специфичность метода - 80% и 63,7%, соответственно.

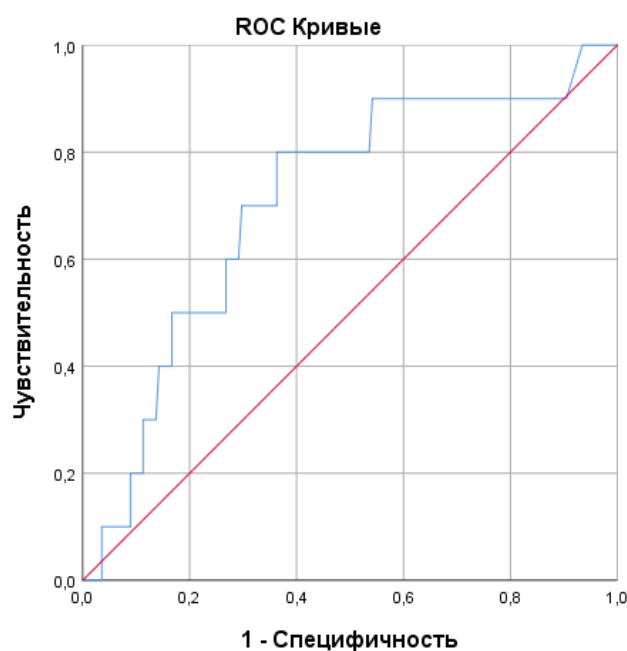


Рисунок 26 – Модель прогнозирования на основании исходных значений ферритина

Среди показателей коагулограммы высокий уровень Д-димера (ОШ (95% ДИ = 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) и низкий уровень фибриногена (ОШ (95% ДИ = 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) являлись лабораторными критериями развития кровотечения. Методом логистической регрессии и ROC анализом предложена модель прогнозирования кровотечения, при котором пороговое значение

фибриногена в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, - 4,25 г/л. Площадь под ROC-кривой составила $0,663 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,542-0,785 (Рисунок 27). Значимость модели - 0,005. Направление проверки по убыванию, при значении фибриногена равном или ниже точки cut-off прогнозируется развитие кровотечения. Чувствительность и специфичность метода - 55,6% и 75,6%, соответственно.

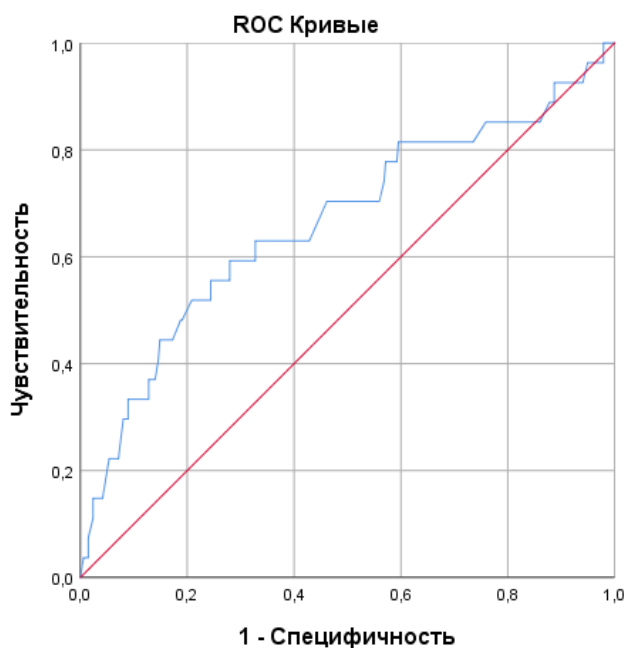


Рисунок 27 – Модель прогнозирования на основании исходных значений фибриногена

Резюме

Таким образом, наше исследование показало, что основными анамнестическими факторами развития кровотечений согласно результатам, проведенного однофакторного и многофакторного анализа являются наличие ожирения (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), ХВН (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034), $p=0,042$), и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), $p=0,005$).

Лабораторными предикторами развития кровотечений могут являться: среди показателей коагулограммы высокий уровень Д-димера (ОШ (95% ДИ = 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) и низкий уровень фибриногена менее 4,25 г/л (ОШ (95% ДИ =

0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$). Значение ферритина равно и более 569 мкг/л. прогнозируется развитие кровотечения. Применение НМГ, в сравнении с другими видами АКТ, снижает риск развития кровотечений (ОШ (95% ДИ =0,174 (0,063-0,479) $p=0,001$).

4.6. Разработка прогностических моделей неблагоприятных исходов лечения пациентов с COVID-19 при проведении антикоагулянтной профилактики ВТЭО

Материал данного раздела опубликован в статьях:

1. Коагулопатия и факторы риска у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. - 2022. - № 4. - С. 64-74. (соавт. Мжаванадзе Н.Д., Максаев Д.А., Чобанян А.А.). DOI 10.25555/THR.2022.4.1042.
2. Венозные тромбозмболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.Б. Филимонов [и др.] // *Флебология*. - 2022. - Т. 16, № 2. - С. 122-129. (соавт. Мжаванадзе Н.Д., Агапов А.Б., Головченко А.С.). DOI 10.17116/flebo202216021122.
3. Анализ факторов риска венозных тромбозмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.] // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. - 2023. - Т. 31, № 2. - С. 243-254 (соавт. Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А.). DOI 10.17816/PAVLOVJ110956
4. Особенности различных вариантов антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции на фоне ожирения / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. - 2024. - Т. 105, № 1. - С. 14-25. (соавт. Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д.). DOI 10.17816/KMJ159398

Проведение бинарной логистической регрессии среди всех трех групп исследования, включая субанализ по степени тяжести коронавирусной инфекции, сопутствующей патологии, варианта АКТ в отношении изучаемых лабораторных показателей воспаления, коагуляции и апоптоза и основных осложнений, в том числе прогрессирование заболевания, перевод на ИВЛ, развитие ВТЭО, летальный

исход, позволило разработать две прогностические модели:

- 1) развитие ВТЭО несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику у пациентов с COVID-19;
- 2) развитие летальных исходов несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику у пациентов с COVID-19.

Согласно литературным данным, информация относительно частоты развития ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией довольно противоречива. Согласно данным Hill JB и соавторов (2020) среди 2748 пациентов, у 86 пациентов (3,1%) развились ВТЭО, в том числе ТГВ (1,5%) и ТЭЛА (1,3%) [132]. Hanif A. и соавторы (2020) также сообщают о низкой частоте венозных тромбозов у госпитализированных пациентов с COVID-19, что из 921 пациента у 16 развилась ВТЭО (1,7%), у 11 — ишемический инсульт (1,2%), а у 2 — острая ишемия конечностей (0,2%) [237]. Следует отметить, что указанная авторами низкая частота развития ВТЭО обусловлена отсутствием скрининга у данных больных.

Напротив, исследования с инструментальным и лабораторным скринингом показывают совсем другую статистику. Mazzaccaro D. и соавторы (2020) провели скрининг с помощью КТ с внутривенным контрастированием легочных артерий у 32 пациентов, госпитализированных без отделения интенсивной терапии с пневмонией, выявив ТЭЛА у 21 пациента (65,6%) [173]. Alonso-Fernández A. и соавторы (2020) провели скрининг ВТЭО у пациентов с COVID-19 и повышенным уровнем Д-димера > 1 мкг / мл и выявили ТЭЛА у 50% этих пациентов [188]. Согласно международному опыту частота ВТЭО в исследованиях без скрининга намного ниже и оценивается в 9,5% (95% ДИ 7,5-11,7%) по данным Norr S и соавторов (2020) [235].

Наличие ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией сопряжено с высокой летальностью и это несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику, которая начинается у практически у всех пациентов при поступлении в стационар. По данным Gil-sala D. и соавторов (2022) летальность

пациентов с COVID-19 связанная с ВТЭО составила - 18,3% [169]/ Пациенты с ВТЭО в любой момент наблюдения умирали чаще (50%), чем пациенты без них (34,6%), но эта разница не была статистически значимой ($p = 0,062$). Zhou F. и соавторы (2020) при анализе данных 191 пациента из двух больниц Уханя установили, что смертность связанная с ВТЭО составила 28% (54 пациента) [88].

Суммируя данные мирового опыта, следует предположить, что знание анамнестических данных, лабораторный и инструментальный скрининг на ВТЭО, позволяет более точно оценить и предугадать развитие ВТЭО и тем самым снизить летальность у пациентов с COVID-19.

4.6.1. Способ прогнозирования развития ТЭЛА при проведении АКТ.

Клинические примеры

Патент RU 2802386 C1. Способ прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. // Заявка № 2023100055 от 09.01.2023, опубли. 28.08.2023, бюл. № 25.

Мировая пандемия COVID-19 представляет большую медицинскую проблему последних лет. Развитие «цитокинового шторма», эндотелиальной дисфункции и коагулопатии, приводит к развитию ВТЭО, а фатальным для больного вариантом является - тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [180]. В рамках текущего исследования общая частота развития ТЭЛА без источника в нижних конечностях составила 16 (4,3%) случаев, а с источником в нижних конечностях 9 (2,4%) случаев.

Оценка изучаемых лабораторных маркеров воспаления в отношении развития ТЭЛА доказал прогностическую роль уровня МСР -1 в оценке риска развития ВТЭО на фоне проводимой АКТ.

Все пациенты были разделены на две группы: пациенты, у которых развилась ТЭЛА в течение 17 дней и пациенты без данного осложнения.

Было показано, что значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л повышает риск развития ТЭЛА в 10,742 (1,135-101,647) раз ($p=0,038$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Наличие и каждое повышение степени ожирения повышает риск развития ТЭЛА в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p=0,0495$).

Последующий статистический анализ производился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Для оценки возможности прогнозирования исходов был проведен метод бинарной логистической регрессии.

R-квадрат Найджелкерка - 0,386 ($R^2=0,386$)

Значимость модели - $<0,001$ ($p<0,001$)

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \quad (1)$$

где P - вероятность прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии, e

- основание натурального логарифма - число Эйлера, а

$$Z = -7,481 + 0,008 * X_1 + 2,757 * X_2 + 2,276 * X_3 + 0,667 * X_4, \text{ где} \quad (2)$$

X₁ - исходные значение МСР-1 в пг/мл;

X₂ - бинарная переменная, отражающая факт наличия ТГВ у пациента: 1 - да, 0 - нет;

X₃ - бинарная переменная, отражающая факт применения НФГ у пациента: 1 - да, 0 - нет;

X₄ - категориальная переменная, отражающая наличие и степень ожирения у пациента: 0 - нет ожирения, 1 - 1 степень, 2 - 2 степень, 3 - 3 степень; и при P более 0,07388 прогнозируют развитие тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Площадь под ROC-кривой (Рисунок 28) составила $0,895 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,777-1. Значимость модели - $<0,001$. Выявляется оптимальное значения порога классификации в точке cut-off, определенные с помощью индекса Юдена, улучшающее прогностическую модель. При пороге классификации 0,07388 чувствительность 75%, специфичность - 95%.

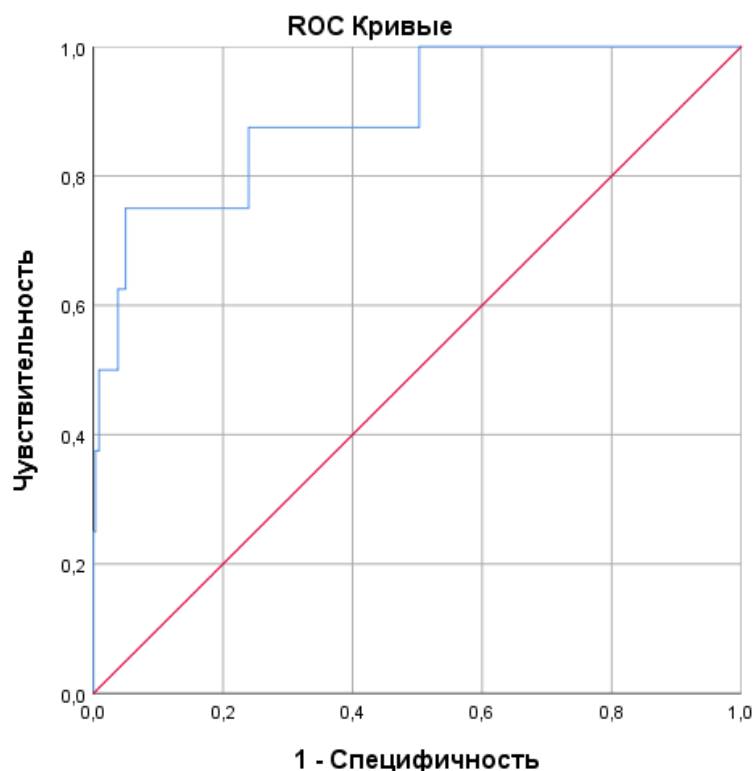


Рисунок 28 – Проверка прогностической модели развития ВТЭО методом ROC-анализа

Одним из способов прогнозирования ВТЭО у пациентов с COVID-19 является проведение УЗДС вен нижних конечностей и лабораторная оценка маркеров нарушения системы гемостаза: уровень Д-димера, антитромбина III, продуктов деградации фибрина [8]. Другим способом является определение специфических маркеров воспаления цитокинов и хемокинов, которые связаны с тромбозом. Одним из таких представителей является - моноцитарный хемотаксический фактор-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). Nazari P. M. S. И соавторы (2019) отметили, что повышенные уровни MCP-1 были обнаружены в крови пациентов с венозным тромбозом [161]. Поскольку интерлейкины регулярно тестируются в качестве индикаторов воспаления у пациентов с COVID-19, исследование уровня MCP-1 в сыворотке крови у пациентов, получающих антикоагулянтную профилактику, является актуальным у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Можно также оценить риск развития данного осложнения с учетом клиничко-анамнестических данных. Основными факторами риска развития ТЭЛА до

пандемии являлись ТГВ, ожирение, прием гормональных препаратов, большие хирургические вмешательства [177]. Данные факторы риска нашли свое применение в валидизированных шкалах оценки риска развития ВТЭО таких как Wells, Padua, IMPROVEDD [94]. Указанные шкалы также могут быть интерпретированы на пациентов с COVID-19 для оценки риска развития ТЭЛА. Однако, отличие современной пандемии в том, что все больные получают гормональную терапию, находятся на длительном постельном режиме на инсуффляции кислорода, а проведенные исследования аутопсийного материала у умерших показал, что в 58% случаев ТЭЛА была обнаружена изолированно в легочных артериях, без верификации ТГВ при жизни [66].

Учитывая результаты, полученные в этом исследовании, существует прогностическая значимость количественного определения уровня МСР-1, оценки проходимости венозного русла по данным УЗДС на предмет скрининга ТГВ, определение степени ожирения и выбора АКТ.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка А., 66 лет. Уровень МСР-1 у пациентки при поступлении составил 251,1 нг/мл, находилась на терапии НФГ, имела ожирение 2 степени. При проведении УЗДС вен нижних конечностей выявлен тромбоз вен нижних конечностей с проксимальной границей тромба в бедренной вене (Рисунок 29).

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -7,481 + 0,008 * 251,1 + 2,757 * 1 + 2,276 * 1 + 0,667 * 2 = 0,8948$$

Вероятность диагностики нарушения проходимости вен:

$$P = 1 / (1 + e^{-0.8948}) = 0,70988$$

Значение 0,70988 выше порога классификации 0,07388, прогнозировалось развитие ТЭЛА. В дальнейшем на 8 сутки у пациента была диагностирована ТЭЛА.

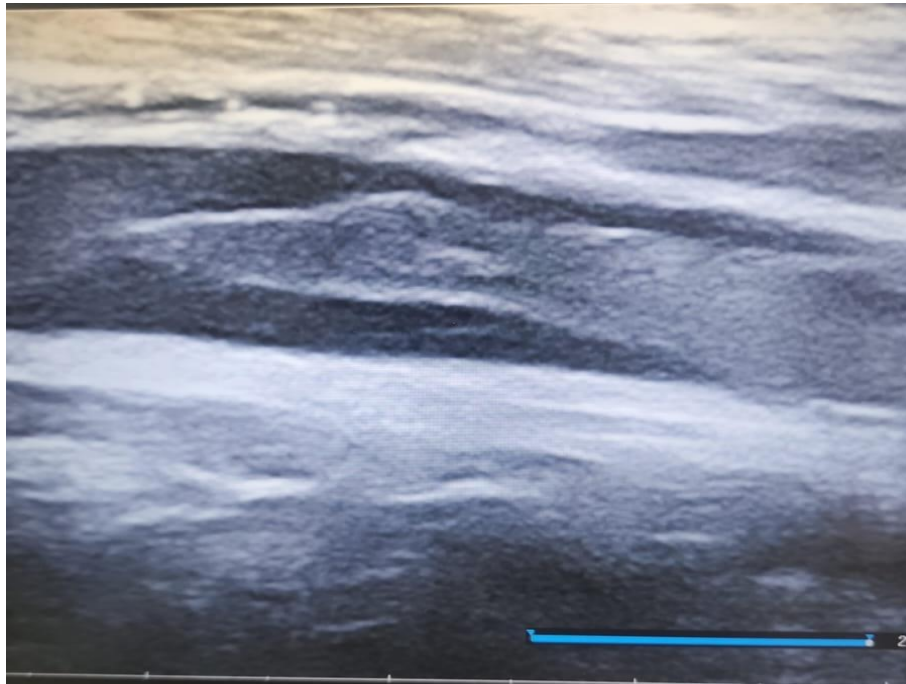


Рисунок 29 – Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей пациента с тромбозом бедренной вены

Клиническое наблюдение №2

Пациентка С., 48 лет. Уровень МСР-1 у пациентки при поступлении составил 106,9 нг/мл, находилась на терапии НФГ, имела ожирение 3 степени. При проведении УЗДС вен нижних конечностей выявлен тромбоз вен голени (Рисунок 30).

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -7,481 + 0,008 * 106,9 + 2,757 * 1 + 2,276 * 1 + 0,667 * 3 = 0,4082$$

Вероятность диагностики нарушения проходимости вен:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-0,4082}) = 0,60065$$

Значение **0,60065** выше порога классификации 0,07388, прогнозировалось развитие ТЭЛА. В дальнейшем на 12 сутки у пациентки была диагностирована ТЭЛА.



Рисунок 30 – Ультразвуковое исследование вены нижних конечностей пациента с тромбозом суральной вены

Клиническое наблюдение №3

Пациент Ф., 61 года. Уровень МСР-1 у пациента при поступлении составил 65 нг/мл, находился на терапии НМГ, не имел ожирения. При проведении УЗДС вен нижних конечностей тромбоз вен нижних конечностей не выявлен.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -7,481 + 0,008 * 65 + 2,757 * 0 + 2,276 * 0 + 0,667 * 0 = -6,961$$

Вероятность диагностики нарушения проходимости вен:

$$P = 1 / (1 + e^{6,961}) = 0,00095$$

Значение **0,00095** ниже порога классификации 0,07388, прогнозировалось развитие ТЭЛА. В дальнейшем у пациента не была диагностирована ТЭЛА.

Клиническое наблюдение №4

Пациентка К., 70 лет. Уровень МСР-1 у пациентки при поступлении

составил 459,7 нг/мл, находилась на терапии НФГ, имела ожирение 3 степени. При проведении ультразвукового исследования вен нижних конечностей выявлен тромбоз подколенной вены (Рисунок 31).

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -7,481 + 0,008 * 459,7 + 2,757 * 1 + 2,276 * 1 + 0,667 * 3 = 3,2306$$

Вероятность диагностики нарушения проходимости вен:

$$P = 1 / (1 + e^{-3,2306}) = 0,96196$$

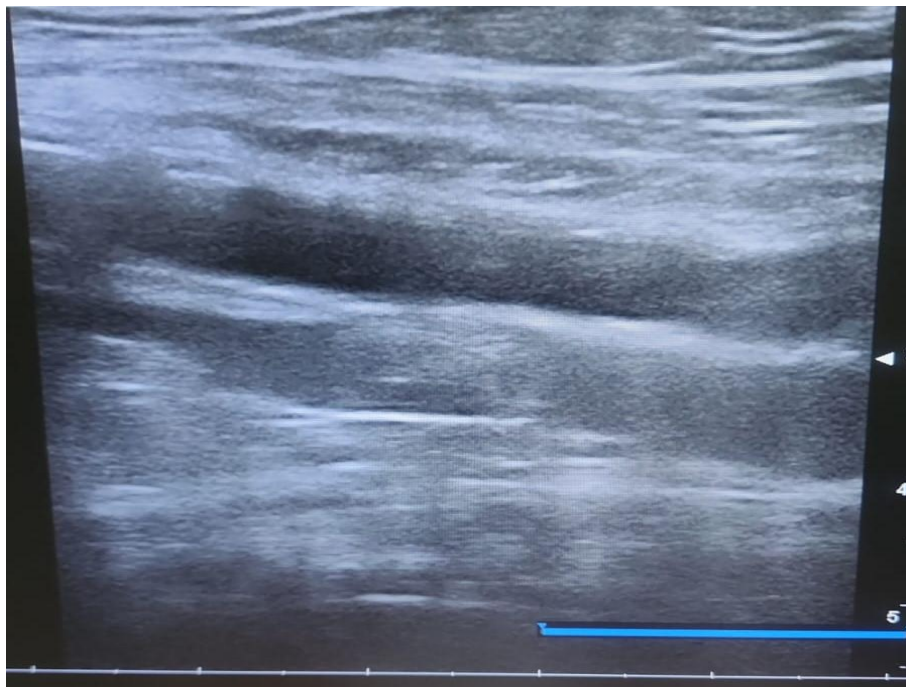


Рисунок 31 – Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей пациента с тромбозом подколенной вены

Значение 0,96196 выше порога классификации 0,07388, прогнозировалось развитие ТЭЛА. В дальнейшем на 17 сутки у пациента была диагностирована ТЭЛА с летальным исходом (Рисунок 32).

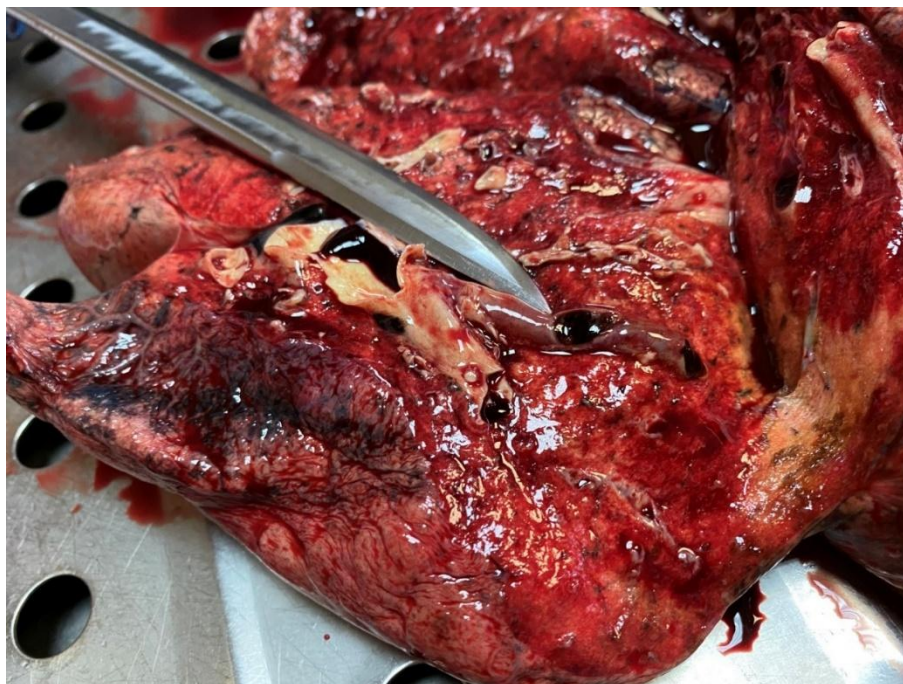


Рисунок 32 – ТЭЛА у пациента с COVID-19 по данным аутопсии.

4.6.2. Способ оценки риска летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией

Патент RU 2802422 C1. Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. // Заявка № 2023100064 от 09.01.2023, опубл. 28.08.2023, бюл. № 25.

У пациентов с COVID-19 развивается тяжелое заболевание, характеризующееся воспалением, повреждением микрососудов и коагулопатией, что может привести к различного рода сердечно-сосудистых осложнений: повреждению миокарда, развитию ВТЭО и острого артериального тромбоза. Люди с отягощенным анамнезом и уже существующими сердечно-сосудистыми проблемами могут подвергаться большему риску летального исхода [164]. Из 370 пациентов с коронавирусной инфекцией, принимавших участие в нашем исследовании у 75 (20,3%) человек болезнь завершилась летальным исходом.

Оценка изучаемых лабораторных показателей воспаления, гемостатического

звена в отношении летальных исходов после проведенного курса антикоагулянтной профилактики ВТЭО, позволила выявить прогностическую значимость концентрации МСР-1 и уровня тромбоцитов в оценке риска смерти у пациентов с COVID-19.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26. Для построения прогностических моделей применялся ROC-анализ и метод логистической регрессии. Принятый уровень статистической значимости - $p < 0.05$.

Все пациенты были разделены на две группы: пациенты с летальным исходом, который возник в течение 69 дней и выжившие.

Было показано, что повышение исходного уровня МСР-1 выше 95 пг/мл повышает риск летального исхода в 5,23 (1,96-13,951) раз ($p=0,001$). Повышение исходного уровня тромбоцитов выше $150 \cdot 10^9/\text{л}$ снижает риск летального исхода в 5,376 (2,066-13,889) раз ($p=0,001$). Наличие ИБС у пациента повышает риск летального исхода в 5,912 (2,11-16,561) раз ($p=0,001$). Наличие СД у пациента повышает риск летального исхода в 4,282 (1,686-10,875) раз ($p=0,002$). Применение ПОАК снижает риск летального исхода в 52,632 (5,682-500) раз ($p<0,001$). Каждое повышение степени тяжести коронавирусной инфекции повышает риск летального исхода в 21,849 (9,439-50,576) раз ($p<0,001$).

R-квадрат Найджелкерка - 0,693 ($R^2=0,696$)

Значимость модели - $<0,001$ ($p<0,001$)

Уравнение регрессии:

$$Z = -10,108 + 0,009 \cdot X_1 - 0,01 \cdot X_2 + 1,777 \cdot X_3 + 1,455 \cdot X_4 - 3,975 \cdot X_5 + 3,084 \cdot X_6, \text{ где} \quad (3)$$

X_1 - исходные значения МСР-1 (пг/мл)

X_2 - исходные значения тромбоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$)

X_3 - бинарная переменная, отражающая факт наличия ИБС у пациента (1 - да, 0 - нет)

X_4 - бинарная переменная, отражающая факт наличия СД у пациента (1 - да, 0 - нет)

X_5 - бинарная переменная, отражающая факт применения ПОАК у пациента (1 - да, 0 - нет)

X_6 - категориальная переменная, отражающая степень тяжести коронавирусной инфекции у пациента (1 - легкая, 2 - средняя, 3 - тяжелая, 4 - крайне тяжелая)

Расчёт вероятности исхода (смерть от любых причин):

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}) \quad (4)$$

Проверка прогностической модели методом ROC-анализа (Рисунок 33). Площадь под ROC-кривой составила $0,955 \pm 0,014$ с 95% ДИ: 0,927-0,983. Значимость модели - $<0,001$. Выявляется оптимальное значения порога классификации в точке cut-off, определенные с помощью индекса Юдена, улучшающее прогностическую модель. При пороге классификации 0,1878 чувствительность 93,8%, специфичность - 90,6%.

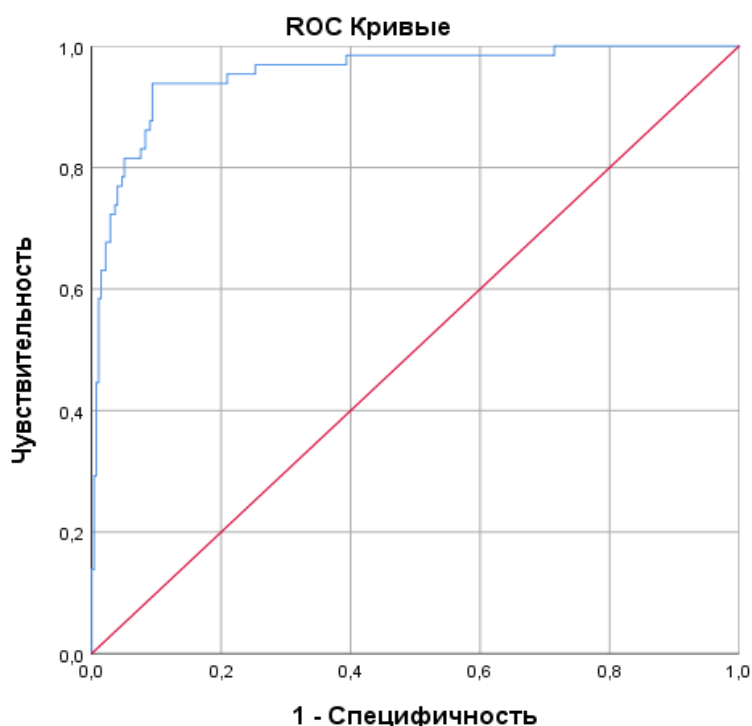


Рисунок 33 – Проверка прогностической модели летального исхода методом ROC-анализа

В научной литературе представлено несколько потенциальных способов прогнозирования летальных исходов у пациентов с COVID-19 на фоне проводимой антикоагулянтной профилактики ВТЭО.

Gil-sala D. и соавторы (2022) отметили, что независимыми предикторами смертности были пожилой возраст (старше 66 лет), уровень Д-димера при

поступлении ($>1,5$ мкг/мл) и низкий уровень лимфоцитов (ниже $0,45 \times 10^9/\text{л}$) с площадью под кривой операционного риска 0,81 (95% доверительный интервал 0,73-0,89). У пациентов с этими тремя состояниями смертность в прогностической модели составила 100% [169].

Zhou F. и соавторы (2020) выявили, что факторы, связанные с летальностью, являются повышенный уровень Д-димера $>1,0$ мкг/мл при поступлении, повышенное ПВ, повышенный уровень IL-6, повышенный уровень тропонина и сопутствующие заболевания, в том числе пожилой возраст, гипертонию, диабет и ишемическую болезнь сердца [88]. По данным нашего исследования средний возраст пациентов с летальным исходом составил $65,2 \pm 11,9$ (от 23 до 84) лет, и был больше, чем у выздоровевших больных $59,4 \pm 12,3$ (от 25 до 87) лет ($p=0,001$).

Наличие рецепторов ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) в различных системах организма может объяснить нацеливание вируса на эти ткани, включая альвеолярный эпителий легкого 1 и 2 типа, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки сосудов, перициты и энтероциты в тонкой кишке [131]. Поэтому, на фоне коронавирусной инфекции у пациентов пожилого возраста наблюдаются обострение сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, нарушение ритма сердца), которые увеличивает тяжесть COVID-19, и также могут быть причиной высокой смертности.

Первым, на что может указывать тяжесть коронавирусной инфекции, является объем поражения лёгких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, уровень сатурации, состояние гемодинамики и клинические симптомы заболевания (гипертермия, одышка, кашель). Все эти данные в совокупности определяют степень тяжести COVID-19 [137]. В процессе терапии она может меняться и когда пациент поступает с легкой степенью тяжести, к исходу лечения может иметь место тяжелая степень состояния. В рамках текущего исследования из 75 (20,3%) пациентов с летальным исходом 45 (60%) находились на ИВЛ и 30 (40%) - на НИВЛ, что подтверждает большой объем вирусного поражения легких.

Данные за первые месяцы 2020 года показывают, что у большинства людей с тяжелым течением коронавирусной инфекции есть сопутствующие заболевания, наиболее распространенными из которых являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД), и ожирение [223]. В рамках нашего исследования наличие ИБС у пациента повышает риск летального исхода в 5,912 (2,11-16,561) раз ($p=0,001$), имеющийся СД 2 типа у пациента повышает риск летального исхода в 4,282 (1,686-10,875) раз ($p=0,002$). Сахарный диабет 2 типа является фактором риска развития тяжелой пневмонии и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности и повышением риска осложнений и смерти [32]. Сахарный диабет и ожирение также являются провоспалительными состояниями, которые могут нарушать функцию иммунной системы и, следовательно, либо ослаблять выведение патогенов, либо повышать восприимчивость к инфекциям [181]. Таким образом, данные сопутствующие заболевания сопровождаются нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, и могут сопровождается развитием в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса (хроническое системное воспаление).

К имеющимся хроническому системному воспалению, вирус SARS-CoV-2 (новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19) добавляет новые патологические процессы: «цитокиновый шторм», синдром активации макрофагов, эндотелиальная дисфункция и тромбоцитопатия. В работе N. Tang с соавторами (2020) тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось со снижением тромбоцитов на $31 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ = $(29-35) \times 10^9/\text{л}$), а при летальном исходе в сравнении с благоприятным - на $48 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ = $(39-57) \times 10^9/\text{л}$) [51]. Данное исследование продемонстрировало, что уменьшение числа тромбоцитов ассоциируется с 5,1-кратным (95% ДИ = 1,8-14,6) увеличением вероятности тяжелого течения заболевания. По нашим данным уровень тромбоцитов за время стационарного лечения у выживших составил $244,3 (35-748) 10^9/\text{л}$, против умерших больных пациентов с неблагоприятным исходом $177,3 (34-590) 10^9/\text{л}$ ($p=0,0001$). Потребление тромбоцитов может быть объяснено такими причинами, как

диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая микроангиопатия и гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Учитывая, что при COVID-19 происходит активный воспалительный процесс, актуальным является определение специфических маркеров воспаления цитокинов и хемокинов. Одним из таких представителей является - моноцитарный хемотаксический фактор-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). В нашем исследовании средняя концентрация MCP-1 у выживших пациентов за время стационарного лечения составила 83,5 (56,15-140,55) пг/мл, против умерших пациентов 258,7 (193,5-378,2) ($p=0,001$). Повышенные уровни MCP-1 были обнаружены в крови пациентов с венозным тромбозом, которые относятся к группе высокого риска смерти [161].

По результатам, полученным в этом исследовании, существует прогностическая значимость количественного определения уровня MCP-1 и тромбоцитов, выявление ИБС и СД 2 типа при сборе анамнеза, определение степени тяжести коронавирусной инфекции и выбора АКТ.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка Р., 47 лет. Уровень MCP-1 у пациентки при поступлении составил 43,9 пг/мл, уровень тромбоцитов - $339 \times 10^9/\text{л}$, находилась на терапии ПОАК, имела среднюю степень COVID-19, не имела ИБС и СД 2 типа.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -10,108 + 0,009 * 43,9 - 0,01 * 339 + 1,777 * 0 + 1,455 * 0 - 3,975 * 1 + 3,084 * 2 = -10,9099$$

Вероятность развития летального исхода:

$$P = 1 / (1 + e^{10,9099}) = 0,000018$$

Значение 0,000018 ниже порога классификации 0,1878, развитие летального исхода не произошло.

Клиническое наблюдение №2

Пациент К., 63 лет. Уровень MCP-1 у пациента при поступлении составил

71 пг/мл, уровень тромбоцитов $157 \times 10^9/\text{л}$, находился на терапии НФГ, имел крайне тяжелую степень COVID-19, подтверждена ИБС и СД 2 типа.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -10,108 + 0,009 * 66,8 - 0,01 * 157 + 1,777 * 1 + 1,455 * 1 - 3,975 * 0 + 3,084 * 4 = 4,4912$$

Вероятность развития летального исхода:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-4,4912}) = 0,98892$$

Значение 0,98892 выше порога классификации 0,1878, прогнозировалось развитие летального исхода. В дальнейшем летальный исход у пациента наступил на 69 сутки.

Клиническое наблюдение №3

Пациентка Е., 60 лет. Уровень МСР-1 у пациентки при поступлении составил 178.3 пг/мл, уровень тромбоцитов $34 \times 10^9/\text{л}$, находилась на терапии НФГ, имела крайне тяжелую степень коронавирусной инфекции, выявлена ИБС и СД 2 типа.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -10,108 + 0,009 * 178,3 - 0,01 * 34 + 1,777 * 1 + 1,455 * 1 - 3,975 * 0 + 3,084 * 4 = 6,7247$$

Вероятность развития летального исхода:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-6,7247}) = 0,99880$$

Значение 0,99880 выше порога классификации 0,1878, прогнозировалось развитие летального исхода. В дальнейшем летальный исход у пациента наступил на 9 сутки.

Клиническое наблюдение №4

Пациентка В., 60 лет. Уровень МСР-1 у пациентки при поступлении составил 40,6 пг/мл, уровень тромбоцитов - $568 \times 10^9/\text{л}$, находилась на терапии ПОАК, имела тяжелую степень коронавирусной и инфекции, не имела ИБС и СД 2 типа.

Подставляем значения в уравнение регрессии:

$$Z = -10,108 + 0,009 * 40,6 - 0,01 * 568 + 1,777 * 0 + 1,455 * 0 - 3,975 * 1 + 3,084 * 3 = -10,1456$$

Вероятность развития летального исхода:

$$P = 1 / (1 + e^{10,1456}) = 0,000039$$

Значение 0,000039 ниже порога классификации 0.1878, развитие летального исхода не произошло.

4.6.3. Алгоритмы ведения пациентов и выбора антикоагулянтной терапии при коронавирусной инфекции

На основании полученных в исследовании данных разработан алгоритм прогнозирования летального исхода, для снижения которого возможно адаптировать назначение различных вариантов антикоагулянтов.

Первым шагом, при поступлении пациента проводится сбор анамнеза для выявления сопутствующей патологии. По результатам нашего исследования наличие ишемической болезни сердца повышает риск летального исхода в 5,912 (2,11-16,561) раз ($p=0,001$), сахарного диабета 2 типа повышает риск летального исхода в 4,282 (1,686-10,875) раз ($p=0,002$). Пациентам с данной сопутствующей патологией для снижения риска развития осложнений рекомендован прием ПОАК (Рисунок 34).

Вторым шагом, при поступлении у всех пациентов оцениваются показатели сатурации, гемодинамики, термометрия, данные КТ легких, что в совокупности формирует степень тяжести коронавирусной инфекции.

По данным нашего исследования, каждое повышение степени тяжести COVID-19 повышает риск летального исхода в 21,849 (9,439-50,576) раз ($p<0,001$).

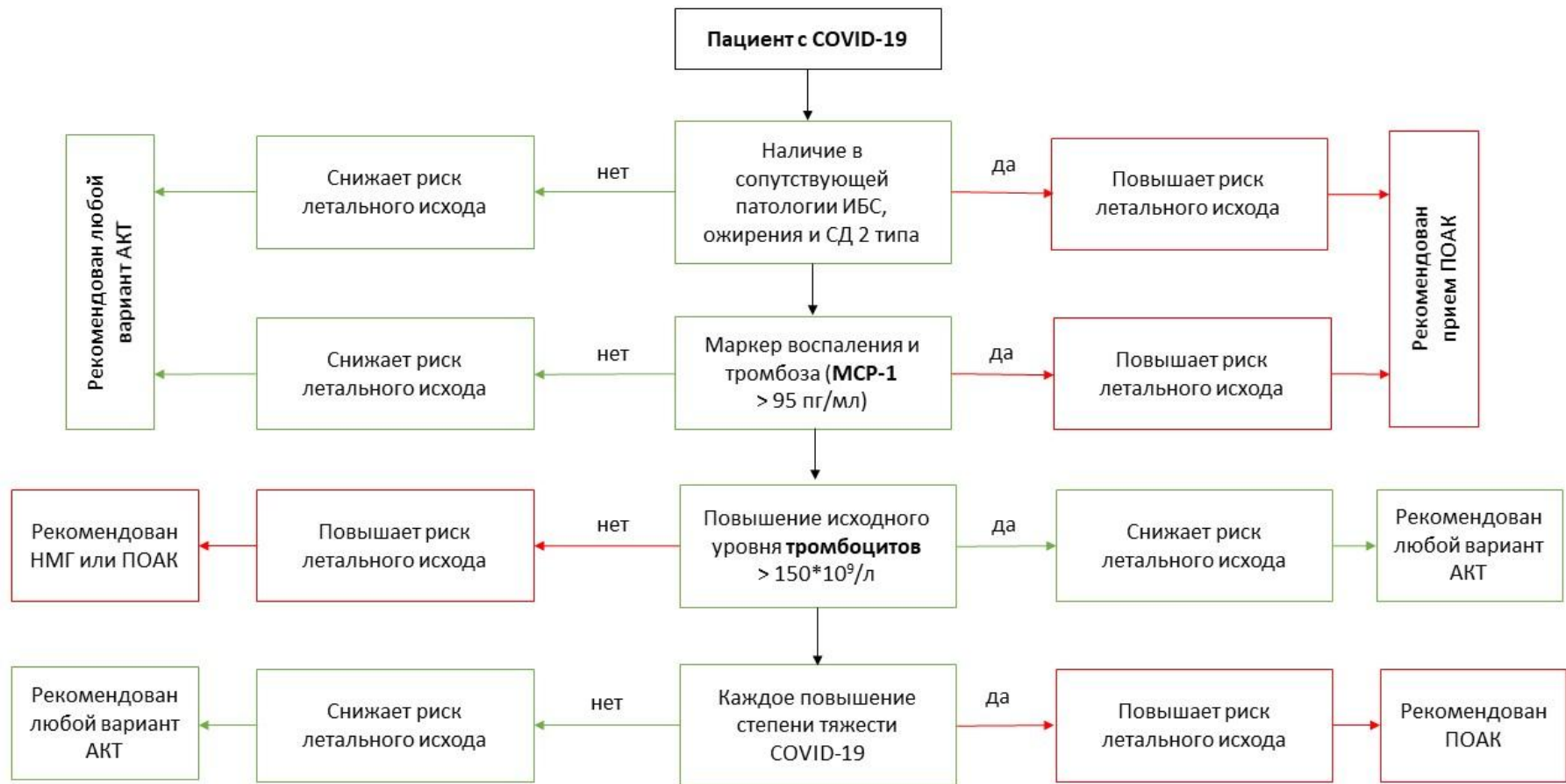


Рисунок 34 – Алгоритм ведения пациента с коронавирусной инфекцией для прогнозирования летального исхода в начале лечения на основе результатов исследования

Примечание - АКТ - антикоагулянтная терапия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, СД - сахарный диабет, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

При повышении риска летального исхода рекомендовано назначение ПОАК, так как результатам исследования применение данного варианта АКТ снижает риск летального исхода в 52,632 (5,682-500) раз ($p < 0,001$). Больным с тяжелой степенью коронавирусной инфекции рекомендуется рассмотреть применение профилактической дозы антикоагулянтов ввиду того, что согласно данным нашего исследования частота ТЭЛА у пациентов с летальным исходом отмечена у 20% случаев на лечебной дозе, тогда как у пациентов с благоприятным исходом, получавших профилактическую дозу венозных тромботических осложнений не наблюдалась ($p < 0,001$).

Третьим шагом, в обследовании пациентов в приемном покое является забор периферической крови для оценки показателей гемостаза и воспаления. Концентрация МСР-1 выше 95 нг/мл повышает риск летального исхода в 5,23 (1,96-13,951) раз ($p = 0,001$), в данном случае рекомендован прием ПОАК.

В тоже время, по данным нашей работы, повышение исходного уровня тромбоцитов выше $150 \cdot 10^9/\text{л}$ снижает риск летального исхода в 5,376 (2,066-13,889) раз ($p = 0,001$) и в данном случае возможен прием любого варианта АКТ,

Алгоритм ведения пациентов с ожирением начинается с оценки ИМТ (Рисунок 35). По результатам исследования наличие ожирения повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p = 0,0495$), если у больного имеется ожирение, то необходимо провести лабораторный анализ маркеров воспаления и тромбоза (МСР-1, IP-10). Значения уровня IP-10, более 700 нг/мл повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии в 7,936 раз (ОШ (95% ДИ = 7,936 (2,066-30,3) ($p = 0,003$), а концентрация МСР-1 больше 90 нг/л повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии в 10,742 (1,135-101,647) раз ($p = 0,038$). В данном случае рекомендовано назначение НМГ в промежуточной дозе, так как по результатам нашего исследования данный вариант АКТ обладает эффективностью, обусловленной низкой частотой ВТЭО, и безопасностью в отношении геморрагических осложнений.

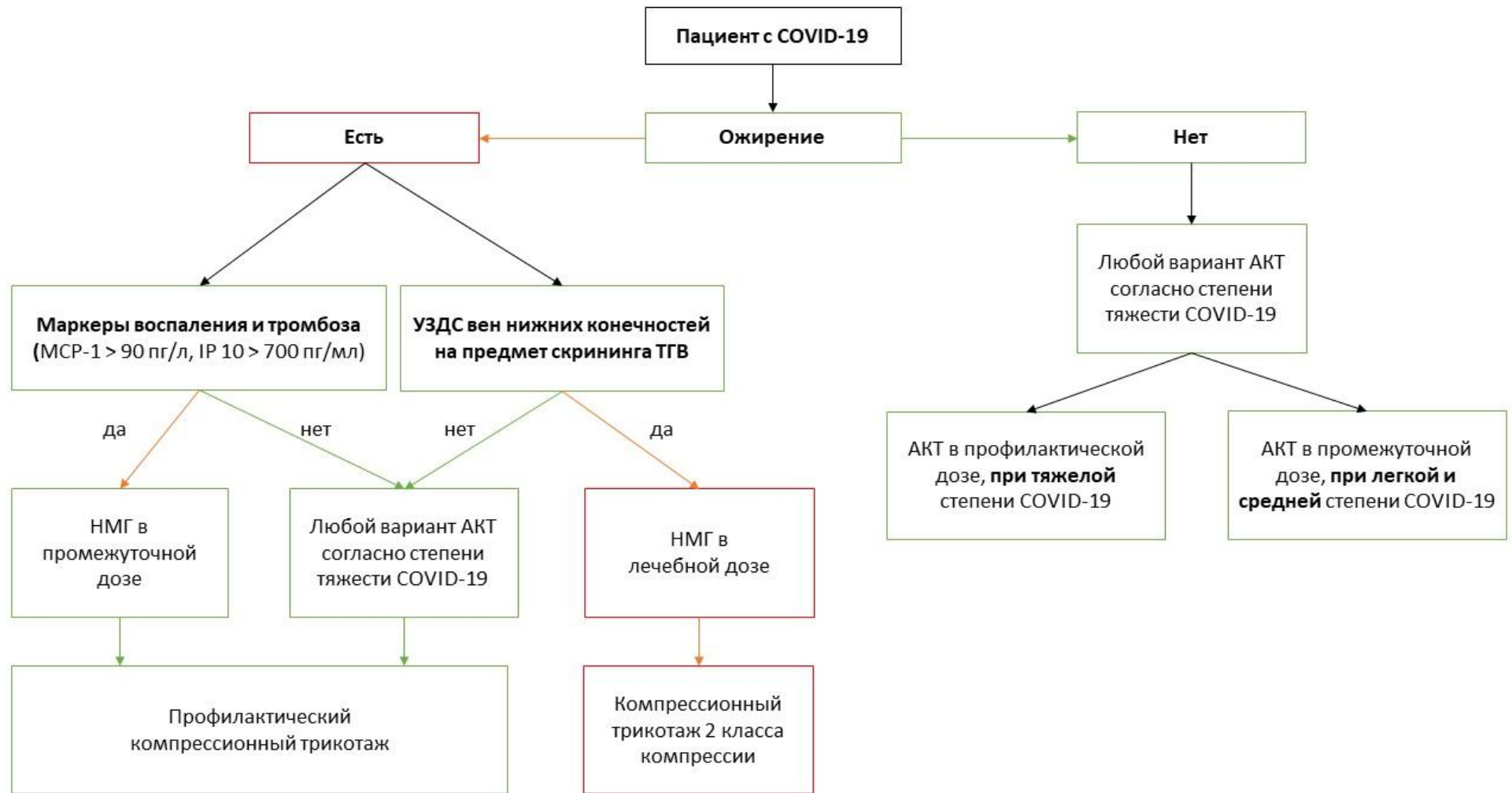


Рисунок 35 – Алгоритм назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ожирением при коронавирусной инфекцией

Примечание - АКТ - антикоагулянтная терапия, НМГ - низкомолекулярный гепарин, УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование, ТГВ - тромбоз глубоких вен, МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, IP-10 - индуцируемый интерфероном гамма-белок-10

Также пациентам с ожирением рекомендован скрининг ТГВ нижних с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. Наличие ТГВ нижних конечностей повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$) и в данном случае показана лечебная доза НМГ. При отсутствии ТГВ и низких пороговых значений маркеров воспаления и тромбоза возможен любой вариант АКТ согласно степени тяжести COVID-19. Всем пациентам с ожирением рекомендован компрессионный трикотаж, так как больные в состоянии гиперкоагуляции, обусловленной коронавирусной инфекцией, находятся на длительном постельном режиме на инфузии кислорода.

При отсутствии ожирения допустим любой вариант АКТ согласно степени тяжести COVID-19. Больным с тяжелой степенью коронавирусной инфекции рекомендуется рассмотреть применение профилактической дозы антикоагулянтов, а при легкой и средней степени тяжести возможно использование промежуточной и лечебной дозы.

Важной составляющей безопасной АКТ является снижение рисков возникновения геморрагических осложнений. Данный алгоритм основан на выявлении факторов риска кровотечений, среди которых может быть сопутствующая патология, где применяются высокие дозы антикоагулянтов, а также лабораторные показатели (Рисунок 36).

Ожидаемо лечебная дозировка по результатам однофакторного анализа являлась основным фактором к возникновению жизнеугрожающих кровотечений (ОШ (95% ДИ) 1,086 (0,502-2,347), $p=0,835$). Факторами риска развития геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19, связанные с сопутствующей патологией являются наличие ожирения (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), хронических заболеваний вен (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034), $p=0,042$) и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), $p=0,005$).

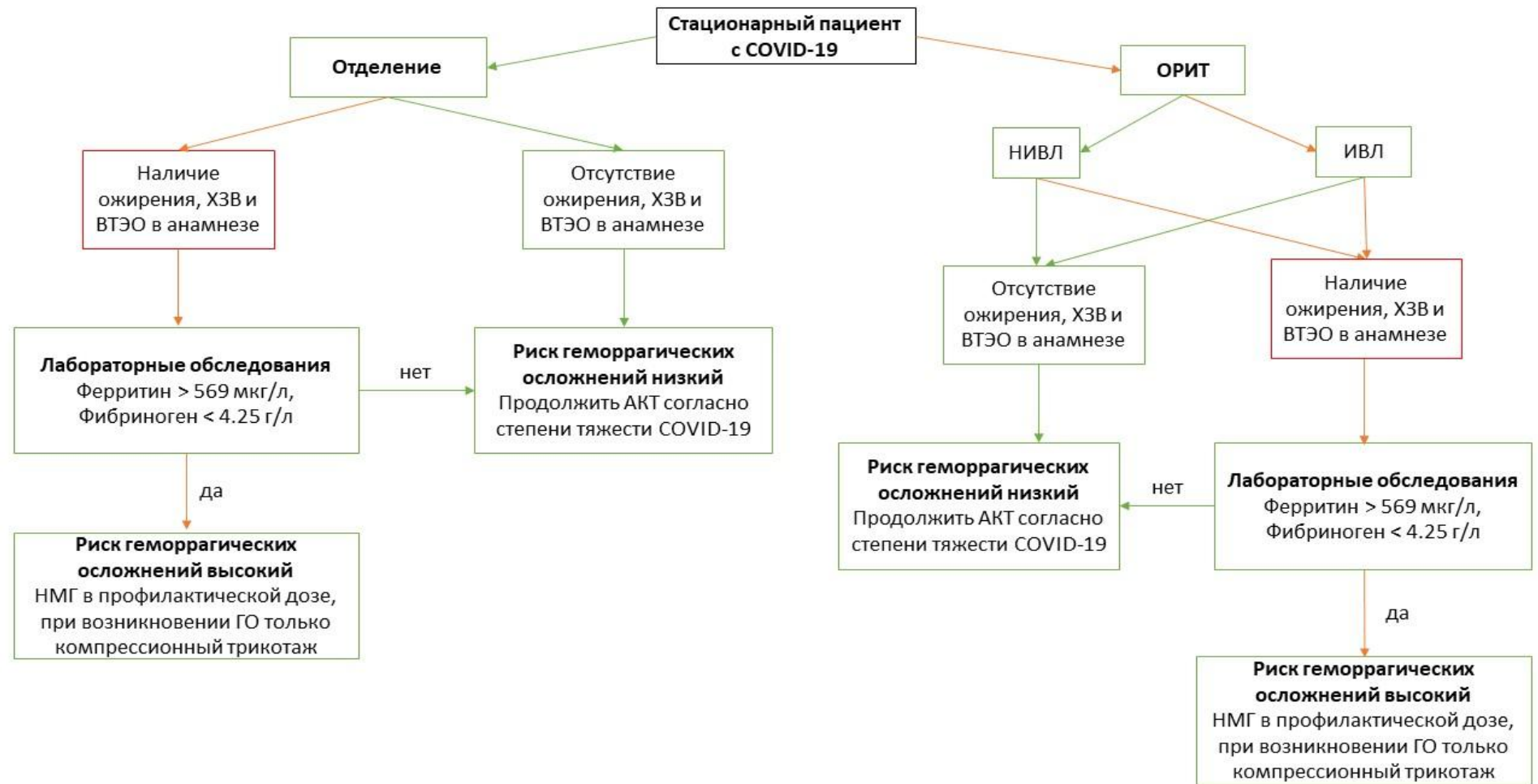


Рисунок 36 – Алгоритм ведения пациента с коронавирусной инфекцией для прогнозирования кровотечений на основе результатов исследования

Примечание - АКТ - антикоагулянтная терапия, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, НМГ - низкомолекулярный гепарин, ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения, ХЗВ - хронические заболевания вен.

При наличии указанных сопутствующих заболеваний рекомендован забор периферической крови на маркеры коагуляции и воспаления. Среди лабораторных показателей, при высоких концентрациях которых, возникали кровотечения были высокий уровень лейкоцитов (ОШ (95% ДИ) 1,043 (1,003-1,084), $p=0,035$), ферритина (ОШ (95% ДИ) 1,002 (1,0003-1,004), фибриногена (ОШ (95% ДИ) 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$). Если активность данных показателей превышает пороговые значения, то риск кровотечений высокий и в данном случае рекомендован НМГ в профилактической дозе. Данная рекомендация обусловлена тем, что среди антикоагулянтов, ассоциированных с развитием кровотечений было использование НФГ (ОШ (95% ДИ) 1,686 (0,467-6,088), $p=0,425$), а НМГ, наоборот, снижал риск геморрагических осложнений (ОШ (95% ДИ) 0,174 (0,063-0,479), $p=0,001$). При возникновении кровотечений закономерно применять компрессионный трикотаж, эффективность которого доказана в нашем исследовании у пациентов со значимыми кровотечениями.

В отделении реанимации также возможно уменьшить риск кровотечений. По результатам исследования у реанимационных больных, у которых в качестве кислородной терапии применяется неинвазивная вентиляция легких с целью прогнозирования развития кровотечений, следует определять концентрацию маркеров воспаления и коагуляции, ввиду того, что высокий уровень ферритина (ОШ (95% ДИ) =1,002 (1,0003-1,004) $p=0,028$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) = 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) при низком уровне фибриногена менее 4,25 г/л (ОШ (95% ДИ) = 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) являлись лабораторными критериями развития кровотечения. Если активность данных показателей превышает пороговые значения, то риск кровотечений высокий и в данном случае рекомендован НМГ в профилактической дозе. Если активность данных показателей меньше пороговых значений возможно продолжить АКТ согласно степени тяжести COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции ценой высокой летальности населения всего мира дала возможность исследователям в области ангиологии, инфекционных болезней, пульмонологии, а также клиницистам, работавших в ковидных госпиталях в реальной клинической практике, изучить новые патогенетические механизмы развития венозных тромбозов и возможность профилактики их развития. В начале пандемии стало понятно, что данное заболевание сопряжено с высокой частотой развития ВТЭО, поэтому назначение антикоагулянтов стало базовым в лечении COVID-19.

По данным Dolhnikoff M. и соавторов (2020) общая частота развития ВТЭО несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику составила 21% случаев, ТГВ - 20% случаев, ТЭЛА - 13% случаев. Частота данных осложнений увеличивалась у пациентов в отделении реанимации до 31% случаев ВТЭО, 28% случаев ТГВ и 19% случаев ТЭЛА [179]. Norr S и соавторы (2020) отметили, что частота ВТЭО в исследованиях без инструментального или лабораторного скрининга намного ниже и составляет 9,5% (95% ДИ 7,5-11,7%) [199]. Поэтому исследование показателей гемостаза и воспаления, а также их динамики в начале и в конце лечения, остаётся актуальным направлением. Высокая частота ВТЭО в различных уголках клинической медицины, расширение возможностей и доступности применения различных средств профилактики тромбозов, в том числе различных вариантов антикоагулянтов, лекарственных средств, обладающих антикоагулянтными свойствами, механической компрессии, диктует необходимость исследования «COVID-19 ассоциированной коагулопатии», с целью оптимизации диагностики и лечения, что призвано улучшить прогноз заболевания и жизни пациентов.

Диссертационное исследование представляется собой проспективное исследование, которое проведено в условиях реальной клинической практики и состоит из двух частей: первая - оценка факторов риска развития ВТЭО и кровотечений при проведении антикоагулянтной профилактики, вторая -

исследование лабораторных показателей коагуляции, воспаления и апоптоза у пациентов с коронавирусной инфекцией при различных вариантах АКТ. Исследование прошло одобрение локального этического комитета (протокол №3 от 11 октября 2021г.) и зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05143567).

Клиническая часть исследования выполнена на базе ковидных госпиталей Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» и включило 370 пациентов, среди которых 235 женщин и 135 мужчин в возрасте от 54 до 71 года с подтвержденным по данным ПЦР теста и КТ легких новой коронавирусной инфекцией. Все пациенты в исследовании были распределены в 3 группы в зависимости от проведенного вида антикоагулянтной терапии: 1 группа - назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) - 190 человек; 2 группа - назначен нефракционированный гепарин (НФГ) - 123 человека; 3 группа - пациенты, постоянно принимавшие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) - 57 человек. Лечение COVID-19 проводилось согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» и включала патогенетическое лечение (глюкокортикостероиды), этиотропную терапию (противовирусные препараты), симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты, мукоактивные, бронхолитические средства), кислородотерапию [8].

Пациентам проводились следующие виды обследований: оценка клинико-анамнестических данных (пол, возраст, индекс массы тела, степень тяжести COVID-19), физикальный осмотр с регистрацией жизненно важных показателей (сатурация, гемодинамика, термометрия) проводился при включении в исследование.

При включении в исследование всем больным выполнялся забор периферической венозной крови для исследования активности и уровня следующих лабораторных тестов: общий анализ крови выполняли на анализаторе

Sysmex XS 1000i (Sysmex Corporation, Япония), биохимический анализ крови - на анализаторе Sapphire 400 U (Hirose Electronic System Co., Ltd., Япония), коагулограмму - на анализаторе Sysmex CS-2000i (Sysmex Corporation, Япония), и были измерены в соответствии со стандартными клиническими лабораторными методами.

Определение специфических маркеров воспаления и тромбоза (МСР-1, IP-10, фосфатидилсерина и кальретикулина) измеряли в сыворотке крови, которую получали центрифугированием 5 мл образца цельной крови и хранили при -80°C до дальнейшего использования. Лабораторные исследования специфических маркеров измеряли в сыворотке крови с использованием набора для иммуноферментного анализа (ИФА) человека «Cloud-Clone Corporation» (Китай) и проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все лабораторные показатели оценивались при поступлении, если больной попадал в реанимацию и в конце стационарного лечения.

Инструментальные методы диагностики включали: ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) глубоких и поверхностных вен (аппарат MyLab X6 Esaote, Италия), при поступлении, если больной попадал в отделение реанимации и в конце лечения. Для оценки динамики течения заболевания выполняли КТ легких (аппарат Siemens Emotion 16, Германия).

Полученные данные в отношении факторов риска развития ВТЭО согласуются с данными мировой литературы, где подчеркивается триада сопутствующей патологии: гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет [198]. Достоверные отличия в нашем исследовании отмечены между пациентами с ожирением и фибрилляцией предсердий. Пациентов с ожирением получавших ПОАК было значительно меньше, чем больных, принимавших парентеральные антикоагулянты, в тоже время, при фибрилляции предсердий наблюдается обратная тенденция. Пациенты, поступавшие в стационар с известным в анамнезе нарушением ритма, продолжали получать ПОАК в стационаре. Ожирение является

традиционным фактором риска развития ВТЭО, однако, при COVID-19 оно вдвойне утяжеляет течение заболевания. С одной стороны, при ожирении имеет место гиподинамия, синдром гиповентиляции, высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, в связи с чем, пациенты с ожирением чаще подключения к аппаратам ИВЛ, а с другой стороны, при ожирении имеет место нарушение врожденного и приобретенного иммунитета, что может сопровождается развитием в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса (хроническое системное воспаление). Инфекция у пациентов с ожирением запускает патологическую цепочку, ведущую к ухудшению состояния и развития крайне тяжелой степени COVID-19. Это отражено в нашем исследовании при сравнении пациентов с ожирением и с нормальной массой тела, частота крайне тяжелой степени коронавирусной инфекции была больше у больных именно с ожирением (1 группа - 20,5%, 2 группа - 4,6%, $p < 0.001$).

Также среди сопутствующей патологии выделяются хронические заболевания вен (ХЗВ), которые чаще отмечены у пациентов, принимавших парентеральные антикоагулянты (1 группа - 8,4% случаев, 2 группа - 15,3% случаев и 3 группа - 3,6% случаев, $p = 0,03$). Наличие варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей, посттромбофлебитической болезни с подвигло к назначению именно парентеральных форм антикоагулянтов. Многофакторный анализ продемонстрировал, что наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 6,433 (2,167-19,093) раз ($p = 0,001$). Ожирение и ХЗВ являются закономерными факторами риска развития ВТЭО, но при COVID 19, есть и специфические факторы риска.

Другим важным фактором риска ВТЭО в нашем исследовании стал перевод пациента на ИВЛ. В реанимации количество пациентов, находившихся на неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) было меньше у больных 2 группы, получавших НФГ - 6% случаев, при этом в данной группе оказалось наибольшее число пациентов на ИВЛ, чем в 1 и 3 группах (21 % случаев против 7% случаев, $p < 0,001$). Перевод больного на ИВЛ ухудшал прогноз на выздоровление, и высокая

летальность наблюдалась во 2 группе - 21% случаев. По данным нашего исследования применение ИВЛ повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$). Пациенты, принимавшие НМГ, показали хорошую выживаемость при тяжелой степени заболевания, так как у них использование ИВЛ было только в 6% случаев ($p < 0,001$).

Анализ общих показателей гемостаза и воспаления показал, что в конце стационарного лечения отмечено снижение концентрации СРБ и ферритина у всех пациентов, но меньшая концентрация достигнута у пациентов 1 группы, получавших НМГ (СРБ - 5,8 (1,7-15) мг/л, $p=0,004$), ферритин - 364 (324-497) мкг/л, $p=0,001$). Также уровень фибриногена статистически значимо был меньше у пациентов, получавших НМГ - 1 группа, чем во 2 и 3 группах (2,43 (1,9-3,52) г/л, против 3,37 (2,8-4,92) г/л и 4,1 (2,8-5,25) г/л, $p=0,002$ соответственно), Д-димер оставался повышенным во всех группах исследования, что указывает на гиперкоагуляционное состояние у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Анализ частоты развития ВТЭО показал, что во 2 группе (группа НФГ) наблюдается высокая частота тромбоза легочных артерий *de novo* без источника в нижних конечностях - 11,40% случаев, которая была выявлена у умерших больных по данным аутопсии, что указывает на возможную причину большого количества пациентов в данной группе на ИВЛ - 21% случаев. Таким образом, несмотря на проводимую АКТ, возможно возникновение изолированного микротромбоза легочных артерий, который требует применения более усиленной кислородотерапии. Также у пациентов, принимавших НФГ, имеет место высокая частота развития ТГВ и ТЭЛА с источником в нижних конечностях, по сравнению с пациентами, принимавших НМГ и ПОАК.

Суммируя полученные анамнестические данные с помощью однофакторного и многофакторного анализа, удалось установить, что наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 6,433 (2,167-19,093) раз ($p=0,001$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 (1,149-10,916) раз ($p=0,028$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$). Высокий уровень Д-димера повышает риск развития

ВТЭО в 2,024 (1,231-3,33) раз ($p=0,005$).

Исходя из указанных данных мирового опыта лечения пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции и частоты развития у данных пациентов ВТЭО, следует предположить, что им необходимо назначать повышенные или лечебные дозы антикоагулянтов. По результатам нашего исследования, лечебные дозы антикоагулянтов получали 58,6% пациентов с неблагоприятным исходом, и у этих больных была высокая частота развития ТЭЛА: с источником в нижних конечностях -6,7% случаев, без источника -13,3% случаев. Обращает внимание тот факт, что у пациентов с благоприятным исходом ВТЭО были представлены только ТГВ (5,1% случаев), а частота применения лечебной дозы АКТ была меньше - 34,7%.

Лабораторные показатели коагуляции и воспаления также сыграли прогностическую роль в прогнозе летального исхода заболевания. В рамках текущего исследования выявлены статистически значимую высокую концентрацию фибриногена при поступлении среди пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным - 6,3 (от 1,3 до 10,0) г/л vs. 3,6 (от 1,1 до 12,0) г/л ($p = 0,004$).

Д-димер является неспецифическим маркером, на который в клинической практике руководствуются при подозрении на тромбоз, при пандемии коронавирусной инфекции он оказался прогностическим маркером тяжести заболевания. По данным нашего исследования, уровень Д-димера при поступлении был высоким у пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным исходом - 1,3 (от 0,1 до 5,5) мг/л против 0,8 (от 0,12 до 4,4) мг/л ($p=0,318$).

По нашим данным, в конце терапии у пациентов с неблагоприятным исходом уровень тромбоцитов был ниже в сравнении с благоприятным - 177,3 (от 34 до 590) $\times 10^9$ /л против 244,3 (от 35 до 748) $\times 10^9$ /л ($p=0,0001$). Потребление тромбоцитов может быть объяснено такими причинами, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая микроангиопатия и гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

На неблагоприятный исход лечения заболевания, несомненно, сказывается сопутствующая патология, возраст. Люди с отягощенным анамнезом и уже существующими сердечно-сосудистыми проблемами могут подвергаться большему риску летального исхода. В рамках текущего исследования средний возраст пациентов с летальным исходом составил $65,2 \pm 11,9$ (от 23 до 84) лет, и был больше, чем у выздоровевших больных $59,4 \pm 12,3$ (от 25 до 87) лет ($p=0,001$).

Пациенты с ожирением относятся к категории высокого риска ВТЭО. Ожирение осложняет дыхательную функцию, увеличивая работу мышц грудной клетки и снижая эластичность легких, что может способствовать развитию тяжелой дыхательной недостаточности. По данным нашего исследования перевод пациента с ожирением на ИВЛ ухудшал прогноз на выздоровление, а высокая летальность отмечена у больных с ожирением 19.9% случаев, против 5.9% случаев без ожирения ($p=0,002$). Кроме того, проведенный в нашем исследовании анализ различных вариантов парентеральных антикоагулянтов у пациентов в ОРИТ показал, что прием НМГ в сравнении с НФГ связан с низкой частотой перевода пациента на ИВЛ как без ожирения (3,5% случаев против 12,1% случаев соответственно, $p<0,001$), так и с ожирением (11,8% случаев против 28,8% случаев соответственно, $p=0,004$).

В нашей работе отмечено, что у больных с ожирением имеют место более высокие концентрации СРБ, чем без него (66,3 (31,65-143,4) мг/л против 56,2 (25,3-98,3) мг/л, соответственно, $p=0,008$). Обращает внимание, что при сравнении групп между собой в конце лечения получен достоверный результат, демонстрирующий, что у пациентов с ожирением, принимавших НМГ более низкие показатели ферритина и СРБ в сравнении с НФГ (СРБ 20,4 мг/л против 41,3 мг/л, $p=0,003$; ферритин 592,7 мкг/л против 760,1 мкг/л соответственно, $p=0,002$). Таким образом, использование НМГ показало более выраженное снижение общих маркеров воспаления, которые можно без дополнительных затрат оценивать у пациентов с COVID 19 при проведении антикоагулянтной профилактики ВТЭО.

При сравнении различных видов парентеральных антикоагулянтов, оказалось, что у пациентов, получавших НМГ в сравнении с НФГ, имеет место

низкая частота развития изолированной ТЭЛА без источника (13,6% случаев, против 2,6% случаев соответственно, $p=0,004$), и ТЭЛА с источником в нижних конечностях (0% случаев против 9,1% м, $p=0,004$). При анализе кровотечений в нашем исследовании отмечена меньшая частота кровотечений у пациентов, принимавших НМГ в сравнении с НФГ (5,3% против 16,7% соответственно, $p < 0,001$).

Суммируя полученные данные у больных с ожирением и без него удалось установить, что использование НМГ в начале терапии сопровождалось низкой частотой ВТЭО, кровотечений и редким переводом на ИВЛ, в сравнении с пациентами, получавшими НФГ.

В рамках данного исследования оценка клинико-анамнестических данных и вариантов лечения позволяет исследовать обратную сторону применения АКТ, а именно развитие геморрагических осложнений. Вопрос дозировки антикоагулянта является «краеугольным камнем» в развитии кровотечений, и очевидно, что высокие дозы повышают риск кровотечений. В такой ситуации оказываются больные с ожирением, у которых и до пандемии применяют высокие дозы препарата, ориентируясь на ИМТ пациента. По результатам нашего однофакторного и многофакторного анализа факторами развития кровотечений по сопутствующим заболеваниям являются наличие ожирения (ОШ (95% ДИ =3,225 (1,275-8,16) $p=0,013$) и ХЗВ (ОШ (95% ДИ =2,889 (1,039-8,034) $p=0,042$).

Анализ общей частоты геморрагических осложнений показал, что наибольшее количество больших кровотечений наблюдалось у пациентов, принимавших НФГ. Несмотря на отмену АКТ, гемостатическую и симптоматическую терапию, 6 (4,9%) пациентов, получавших НФГ с большими кровотечениями, скончались. Статистически достоверной разницы по частоте встречаемости значимых кровотечений в группах исследования не было ($p=0,246$), и данный вариант кровотечений представлен геморроидальными, носовыми, легочными кровотечениями в форме кровохарканья и напряженными гематомами.

Основными предикторами кровотечений является применение НИВЛ (ОШ (95% ДИ =5,31 (1,121-25,154) $p=0,001$). Использование НМГ снижало риск развития

кровотечений (ОШ (95% ДИ =0,174 (0,063-0,479) $p=0,001$), в отличии от других видов АКТ.

Суммируя полученные данные, уже при сборе анамнеза можно выявить пациентов, входящих в группу риска геморрагических осложнений, не дожидаясь результатов лабораторных анализов коагуляции. Данным пациентам следует назначать с осторожностью, а кому-то и вообще невозможно применить АКТ. Отсюда возникает вопрос каким образом у пациентов с COVID 19 проводить профилактику ВТЭО.

Единственным безопасным методом выбора в данной ситуации является применение эластической компрессии (ЭК) нижних конечностей. Данный метод недооценивается в реальной клинической практике, но ее применение обосновано тем, что пациенты находятся на длительном постельном режиме для проведения кислородотерапии. По результатам нашего исследования ВТЭО выявлены у пациентов без ЭК в 10,14% случаях и в 1,6% случае с использованием ЭК, представленной ТЭЛА ($p=0,039$). Частота ТГВ отсутствовала у пациентов с ЭК, тогда как у больных без ЭК составила 5,8% случаев ($p=0,05$).

При анализе частоты геморрагических осложнений отмечено, сопоставимая частота больших кровотечений без ЭК зарегистрировано 1 (1,4%) большое легочное кровотечение, у пациентов с ЭК также 1 (1,6%) случай напряженной межмышечной гематомы, которое потребовало гемотрансфузии ($p=0,729$). Значимые геморрагические осложнения у больных без ЭК наблюдались в 1 (1,4%) случае и представлен носовым кровотечением, а у больных с ЭК отмечены у 3 (4,8%) больных, которые потребовали отмены АКТ и были представлены межмышечной напряженной гематомой голени, геморроидальным кровотечением, носовым кровотечением, купированное тампонадой полости носа ($p=0,268$). Следует отметить, что ВТЭО у пациентов с применением ЭК после отмены антикоагулянтов не наблюдалось.

Следовательно, применение профилактического трикотажа на стационарном этапе лечения COVID 19 позволяет выполнять профилактику ВТЭО у пациентов со значимыми кровотечениями, при невозможности проведения АКТ

Вторая часть диссертационной работы посвящена исследованию лабораторных показателей коагуляции, воспаления и апоптоза при различных вариантах АКТ.

В рамках проведенного исследования у пациентов, принимавших НМГ (1 группа) выявлены статистически значимые различия в начале и в конце лечения общих и специфических провоспалительных маркеров: снижение уровня СРБ, ферритина, лейкоцитов, СОЭ, прокальцитонина, IP-10 и МСР-1. Концентрация фосфатидилсерина увеличивается в конце АКТ, а уровень кальретикулина без достоверных отличий. В коагулограмме наблюдается снижение уровня фибриногена и Д-димера.

Пациенты, принимавшие НФГ (2 группа) характеризуются тем, что среди общих лабораторных показателей снижается только уровень СРБ и СОЭ, но уровень ферритина и лейкоцитов без достоверных отличий. Среди специфических маркеров снижается только IP-10, а МСР-1, фосфатидилсерин и кальретикулин без динамики. В коагулограмме наблюдается уменьшение протромбинового времени и фибриногена, но уровень Д-димера достоверно не снижается.

У больных, продолжавших получать ПОАК (3 группа) отмечено снижение концентрации IP-10, СОЭ, СРБ и нарастание концентрации ферритина, Д-димера. Уровень МСР-1, фосфатидилсерина и кальретикулина у данных пациентов без достоверных отличий от начала АКТ. В коагулограмме наблюдается только нарастание концентрации Д-димера к концу стационарного лечения.

Также проведен статистический анализ специфических маркеров воспаления и апоптоза между исследуемыми группами в конце стационарного лечения. Отмечено, что концентрация IP-10 меньше у пациентов, принимавших НМГ. По уровню МСР-1 в конце проведения АКТ достоверных отличий не получено. Значения кальретикулина и фосфатидилсерина высокие только у пациентов, получавших НМГ.

Дальнейшая статистическая обработка результатов с помощью метода логистической регрессии и ROC анализа выявила, что значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л повышает риск развития ТЭЛА в 10,742 (1,135-101,647) раз

($p=0,038$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Наличие ожирения повышает риск развития ТЭЛА в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p=0,0495$).

Другая модель прогнозирования ТЭЛА основана на исходном уровне IP-10, наличии ТГВ у пациента, наличии ожирения. Повышение исходного уровня IP-10 на 700 пг/мл повышает риск развития ТЭЛА в 7,936 (2,066-30,3) раз ($p=0,003$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$).

Сопоставленные нами данные концентрации маркеров апоптоза тромбоцитов, факторов риска ВТЭО, методом логистической регрессии и ROC анализом мы установили, что повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает риск развития ВТЭО в 1,033 (1,005-1,062) раз ($p=0,02$). Наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 9,015 (2,784-29,191) раз ($p<0,001$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 7,925 (2,397-24,377) раз ($p=0,02$).

В рамках текущего исследования среди лабораторных показателей установлены предикторы развития геморрагических осложнений. Кровотечения чаще встречались при высоких значениях маркеров острой фазы воспаления: лейкоцитов (ОШ (95% ДИ = 1,043 (1,003-1,084), $p=0,035$) и ферритина (ОШ (95% ДИ = 1,002 (1,0003-1,004) $p=0,028$). Среди показателей коагулограммы высокий уровень Д-димера (ОШ (95% ДИ = 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) и низкий уровень фибриногена (ОШ (95% ДИ = 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) являлись лабораторными критериями развития кровотечения в нашем исследовании.

Таким образом, по результатам нашего исследования, подтверждена взаимосвязь маркеров воспаления и апоптоза, с новым сложным патологическим процессом - «COVID-19-ассоциированным тромбозом» и этот процесс требует многостороннего подхода к пониманию возникновения тромботических и геморрагических осложнений. Однако, все эти сложные механизмы происходят с

пациентами имеющие ранее известные факторы риска ВТЭО и сопутствующие заболевания, которые в совокупности с лабораторными показателями и вариантами АКТ нашли отражение в наших прогностических моделях возникновения ВТЭО. К таким факторам относятся ожирение, наличие ХЗВ, применение ИВЛ, которые в свое время также были выделены учеными как причина ВТЭО.

В диссертационном исследовании представлены и систематизированы современные аспекты проблемы венозных тромбозмболических осложнений и кровотечений на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Представлены данные о роли системы гемостаза, коагуляции и апоптоза в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. Выявлены и проанализированы ведущие факторы риска развития ВТЭО, кровотечений и летального исхода. Произведена оценка активности и уровней специфических, связанных с тромбозом, маркеров воспаления и апоптоза, динамика которых отражает эффективность и безопасность различных видов антикоагулянтов. Выявлены корреляционные связи между уровнем специфических маркеров и факторами риска ВТЭО в начале и конце антикоагулянтной профилактики тромбозов. Применение методов логистической регрессии и ROC-анализа позволило выявить основные тенденции и определить влияние исследуемых показателей на развитие осложнений и неблагоприятных исходов, таких как возникновение ВТЭО и летальных исходов, а также предложить алгоритмы их прогнозирования, что призвано улучшить результаты лечения и прогноз у больных с различными инфекционными заболеваниями, связанные с коагулопатиями.

ВЫВОДЫ

1. Частота тромбоэмболии легочной артерии при использовании низкомолекулярного гепарина ниже в сравнении с нефракционированным гепарином, с источником в нижних конечностях (0,5% и 6,5% соответственно, $p=0,003$), тромбоэмболии легочной артерии без источника в нижних конечностях (1,1% и 11,4% соответственно, $p=0,028$) и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (1,6% и 6,5%, $p=0,031$). Частота больших кровотечений при использовании нефракционированного гепарина больше, чем у пациентов, принимавших низкомолекулярный гепарин (4,9% и 0,5% случаев соответственно, $p=0,004$). При использовании прямых оральных антикоагулянтов случаев тромбоэмболии легочной артерии и больших кровотечений не выявлено.

2. Самыми значимыми факторами риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 являются: наличие ожирения повышает риск развития тромбоэмболических осложнений в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие хронических заболеваний вен повышает риск в 6,433 раз ($p=0,001$); применение искусственной вентиляции легких повышает риск в 5,925 раз ($p=0,001$); применение нефракционированного гепарина повышает риск развития тромбоэмболических осложнений в 3,542 раза ($p=0,028$).

3. Применение лечебной дозы антикоагулянтов в сравнении с профилактической дозой не снижает частоту развития тромбоэмболии легочной артерии и риск развития летального исхода у пациентов с тяжелой степенью заболевания и увеличивает частоту геморрагических осложнений (9,3% против 2,04% соответственно, $p=0,032$).

4. Факторами риска развития геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19 являются: наличие ожирения (в 3,225 раза, $p=0,013$); хронические заболевания вен (в 2,889 раза, $p=0,042$), венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе (в 5,694 раза, $p=0,005$); снижение уровня фибриногена на 1 г/л (в 1,326 раз, $p=0,01$), повышение уровня ферритина на 1 мкг/л (в 1,002 раза, $p=0,028$).

5. Использование профилактического компрессионного трикотажа не влияет

на общую летальность пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако в условиях высокой гиперкоагуляции, предупреждает развитие венозных тромбозомболических осложнений, в отличие от отсутствия его использования (0% против 5,8% соответственно, $p=0,05$).

6. На фоне терапии низкомолекулярным гепарином отмечается уменьшение концентрации маркеров воспаления IP-10 на 10,5%, ($p < 0,001$) и МСР-1 на 63,9% ($p < 0,001$). При приеме нефракционированного гепарина уровень IP-10 снижается на 22,2% ($p < 0,001$), а уровень МСР-1 меняется не значимо ($p=0,387$). При терапии прямыми оральными антикоагулянтами снижение концентрации IP-10 на 17,2% ($p < 0,001$), но значения МСР-1 без отличий в начале и в конце лечения ($p=0,124$).

7. При лечении низкомолекулярным гепарином наблюдается увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p=0,012$). На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено. Повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл ассоциируется со снижением риска развития венозных тромбозомболических осложнений в 1,033 раз ($p=0,02$).

8. Исходный уровень МСР-1 больше 90 пг/л ассоциируется с увеличением риска развитием тромбозомболии легочной артерии в 10,742 раз ($p=0,038$). Повышение исходного уровня IP-10 более 700 пг/мл повышает риск развития тромбозомболии легочной артерии в 7,936 раз ($p=0,003$).

9. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии, на основании расчета риска развития летального исхода, венозных тромбозомболических и геморрагических осложнений с помощью предложенных прогностических моделей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До назначения антикоагулянтной терапии рекомендуется забор венозной крови для определения активности специфических маркеров воспаления и тромбоза: МСР-1, IP-10, а также общих показателей воспаления и гемостаза: С-реактивный белок, ферритин, фибриноген и Д-димер для прогнозирования развития венозного тромбозмболического осложнения.

2. Пациентам с тяжелой степенью новой коронавирусной инфекции рекомендуется применение профилактической дозы антикоагулянтов для снижения риска летального исхода.

3. Больным с ожирением, которые получают профилактику нефракционированным гепарином рекомендован определение активности IP-10, при значении которого более 700 пг/мл показана смена варианта антикоагулянтной терапии с целью снижения риска развития венозных тромбозмболических осложнений.

4. При выявлении у пациентов с ожирением концентрации МСР-1 больше 90 пг/л показано назначение низкомолекулярного гепарина в промежуточной дозе с целью снижения риска развития венозных тромбозмболических осложнений (патент РФ на изобретение № 2802386)

5. Пациентам с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом рекомендовано определение концентрации МСР-1, при значении которого более 95 пг/мл показано назначение прямых оральных антикоагулянтов для снижения риска летального исхода (патент РФ на изобретение № 2802422).

6. У больных, находящихся в реанимации на искусственной вентиляции легких, при выявлении высокого уровня ферритина выше 569 мкг/л ($p=0,028$) и снижении уровня фибриногена ниже 4,25 г/л ($p=0,01$) рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе.

7. При невозможности назначения антикоагулянтной терапии и при необходимости ее отмены рекомендовано использование компрессионного трикотажа как эффективного средства профилактики венозных тромбозмболических осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ	– антикоагулянтная терапия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БА	– бронхиальная астма
БСМП	– больница скорой медицинской помощи
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИМТ	– индекс массы тела
КТ	– компьютерная томография
МНО	– международное нормализованное отношение
НИВЛ	– неинвазивная вентиляция легких
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НФГ	– нефракционированный гепарин
ОКБ	– областная клиническая больница
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВ	– протромбиновое время
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПКТ	– прокальцитонин
ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РЗ	– ревматические заболевания
САМ	– синдром активации макрофагов
СД	– сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЗВ – хронические заболевания вен

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ЭК – эластическая компрессия

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

PS – фосфатидилсерин

CRT – кальретикулин

MCP-1 – Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

IP-10 – Интерферон-гамма-индуцированный белок-10 (

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ двадцати случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей: опыт СПбГПМУ / И. С. Аврусин, К. Е. Белозеров, А. Д. Купреева [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, №3. – С. 67-71.
2. Анализ риска заболевания COVID-19 в поствакцинальный период по результатам многоцентрового исследования - анкетирования медицинских работников / Е. А. Медведева, К. А. Зыков, Г. Г. Марьин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2024. – Т. 79, №1. – С. 42-51.
3. Анализ тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Б. С. Суковатых, Н. В. Боломатов, А. В. Середицкий [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 21, №1. – С. 153-159.
4. Венозные тромбозмболические осложнения у госпитализированных больных с инфекцией COVID-19 / Е. П. Бурлева, И. В. Грошев, А. Ю. Лещинская, С. А. Чукин – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология Тезисы докладов XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России и IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022». – 2022. – Т. 16, №2-2. – С. т6.
5. Взаимосвязь резистина с сосудистой жесткостью и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела / В. И. Подзолков, А. Е. Покровская, Д. Д. Ванина, Т. А. Сафронова – Текст (визуальный): непосредственный // Лечебное дело. – 2023. – Т. 1. – С. 72-80.
6. Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией / Н. А. Чулакова, А. Ф. Потапов, К. В. Чулаков, А. А. Иванова – Текст (визуальный): непосредственный // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2025. – Т. 14, №1. – С. 81-88.

7. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов / А. Л. Верткин, С. Н. Авдеев, Е. В. Ройтман [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, №4. – С. 45–51.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). – 2023. – С. 250 – Текст : электронный.
9. Генетически детерминированная предрасположенность к развитию сосудистой катастрофы: есть ли связь с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19? / Т. И. Дутова, И. Н. Банин, И. Э. Сазонов, Е. И. Пелешенко – Текст (визуальный): непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – Т. 1. – С. 12-22.
10. Группы крови и секреторное состояние при COVID-19 / И. А. Бородина, И. А. Селезнева, О. В. Борисова [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, №4. – С. 589–596.
11. Демидова, Т. Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь / Т. Ю. Демидова, Е. И. Волкова, Е. Ю. Грицкевич – Текст (визуальный): непосредственный // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, №34. – С. 25-32.
12. Ибрагимов, Д. Р. Распространенность венозных тромботических осложнений в пандемию COVID-19 / Д. Р. Ибрагимов, А. В. Арапова, М. Р. Мухамадеева – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, №2. – С. 10-18.
13. Игнатьева, Е. В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и состояние гуморального иммунного ответа у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями / Е. В. Игнатьева, О. А. Рукавицын, С. П. Казаков – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, №4. – С. 415-421.

14. Иммунологические и биохимические маркеры неблагоприятного исхода заболевания при COVID-19 и хронической сердечной недостаточности / А. В. Мордык, Н. В. Багишева, М. В. Моисеева [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2024. – Т. 1. – С. 28-32.

15. Калинин, Р. Е. Диспансеризация больных с венозными тромбозами / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, М. В. Наружный – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2011. – Т. 3. – С. 104–109.

16. Кулжанова, Ш. А. Анализ летальных случаев при коронавирусной инфекции COVID-19 / Ш. А. Кулжанова, Ж. М. Сапар, Г. О. Туребаева – Текст (визуальный): непосредственный // Наука и здравоохранение. – 2023. – Т. 25, №5. – С. 7-16.

17. Луценко, В. А. Флеботромбоз как COVID-19-ассоциированное состояние в практике сосудистого хирурга / В. А. Луценко, Р. В. Султанов, О. А. Струкова – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2022. – Т. 16, №2. – С. 17-18.

18. Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых, ассоциированный с COVID-19 / Л. З. Болиева, А. Г. Малявин, Н. К. Айдарова, С. С. Бязрова – Текст (визуальный): непосредственный // Терапия. – 2022. – Т. 8, №55. – С. 134-143.

19. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века / С. Р. Юсенко, Т. С. Зубкова, А. С. Сорокин, Д. А. Халтурина – Текст (визуальный): непосредственный // Общественное здоровье. – 2024. – Т. 4, №3. – С. 17-29.

20. Особенности артериальной гипертензии в эру пандемии COVID-19: общность патогенетических звеньев АГ и SARS-CoV-2 / С. А. Бернс, М. С. Леонтьева, Е. В. Тавлуева [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2024. – Т. 64, №4. – С. 72-78.

21. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 / Л. П. Сизякина, Н. А. Скрипкина, В. Я. Закурская, Д. В. Сизякин – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2025. – Т. 16, №1. – С. 106-111.
22. Особенности гемостаза и протеомного состава плазмы крови у пациентов с острым инфарктом миокарда и здоровых добровольцев после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 / А. И. Калининская, А. К. Елизарова, А. С. Анисимова [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2024. – Т. 64, №9. – С. 58-69.
23. Особенности оказания хирургической помощи пациентам с COVID-19 / Ю. П. Линец, С. В. Артюхов, Т. Е. Зайцева [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Скорая медицинская помощь. – 2023. – Т. 24, №2. – С. 48-53.
24. Оценка взаимосвязи клинических и лабораторных показателей с перенесенной коронавирусной инфекцией у пациентов с рестенозом коронарных артерий / Г. Б. Батенова, Е. И. Дедов, А. Ю. Орехов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2025. – Т. 15, №1. – С. 42-56.
25. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения / А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова, Е. С. Огибенина [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, №9. – С. 872-878.
26. Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / М. Б. Паценко, А. А. Зайцев, С. А. Чернов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Военно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 343, №8. – С. 20-27.
27. Предикторы тромбозмболических осложнений у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / В. И. Подзолков, Е. В. Волчкова, А. Е. Тарзиманова, А.И. Брагина, А. А. Иванников – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, №11. – С. 907–912.
28. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19

тяжелого течения / С. С. Бобкова, И. Н. Тюрин, Д. В. Трощанский [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, №1. – С. 263-271.

29. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) во время пандемии COVID-19 / А. А. Визель, И. Ю. Визель, М. К. Сагдыева, Ф. Ф. Яркаяева – Текст (визуальный): непосредственный // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, №1. – С. 7-18.

30. Прогнозирование тромботических и геморрагических событий у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. А. Коршунова, А. Н. Куликов, В. И. Трофимов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Терапия. – 2022. – Т. 8, №6(58). – С. 41-53.

31. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е. И. Селиверстов, К. В. Лобастов, Е. А. Илюхин [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2023. – Т. 17, №3. – С. 152–296.

32. Романцова, Т. И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т. И. Романцова, И. П. Сыч – Текст (визуальный): непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, №4. – С. 3-17.

33. Система комплемента, плазменное звено свертывания, их взаимодействие и роль в патогенезе коронавирусной инфекции / С. С. Шахиджанов, А. Е. Филиппова, Ф. И. Атауллаханов, А. Г. Румянцев – Текст (визуальный): непосредственный // Успехи физиологических наук. – 2025. – Т. 56, №1. – С. 3-21.

34. Состояние системы гемостаза пациентов с брадикардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, В. О. Поваров [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2021. – Т. 29, №4. – С. 497–504.

35. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от содержания D димеров и С-

реактивного белка / А. С. Петриков, Д. В. Дудин, Л. Н. Попкова [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2018. – Т. 6, №2. – С. 233-241.

36. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19 / Ю. П. Линец, С. В. Артюхов, А. Н. Казанцев [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Скорая медицинская помощь. – 2020. – Т. 21, №4. – С. 24-29.

37. Тромботические осложнения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией COVID - 19 / А. С. Коростелев, С. Н. Жирков, А. В. Булатов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2022. – Т. 4, №80. – С. 120-124.

38. Факторы риска появления полостных образований легких при COVID-19-пневмонии / З. Г. Берикханов, С. Н. Авдеев, Г. В. Неклюдова [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 5. – С. 36-42.

39. Факторы риска тромбоза глубоких вен верхних конечностей после имплантации электрокардиостимулятора / В. О. Поваров, Р. Е. Калинин, Н. Д. Мжаванадзе, И. А. Сучков – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2023. – Т. 17, №4. – С. 312-319.

40. Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов / В. О. Бицадзе, Р. А. Бредихин, В. Л. Булатов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15, №3. – С. 211-244.

41. Хирургические осложнения у больных COVID-19 / Д. Р. Ивченко, А. С. Ковалев, А. В. Акимов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 8. – С. 69-74.

42. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. — СПб. : Изд-во СПб ГМУ, Текст (визуальный): непосредственный. – 2000. – 227 с.

43. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей в рутинной клинической практике / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. Б. Агапов [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2017. – Т. 11, №1. – С. 21-7.

44. “When,” “Where,” and “How” of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review / N. G. Kounis, C. Gogos, C. de Gregorio [et al.] – Text: visual // *Balkan Medical Journal*. – 2024. – Vol. 41, №1. – P. 7-22.
45. A comprehensive review of genetic causes of obesity / M. J. Concepción-Zavaleta, J. E. Quiroz-Aldave, M. del C. Durand-Vásquez [et al.] – Text: visual // *World Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 20, №1. – P. 26–39.
46. A Prediction Model for Clinical Outcomes of COVID-19 Hospitalized Patients: Construction and Accuracy Assessment / H. Chen, M. J. Chen, L. Q. Ling [et al.] – Text: visual // *Clinical Laboratory*. – 2024. – Vol. 70, №3. – P. 198-209.
47. A review of SARS-CoV-2 virology, vaccines, variants and their impact on the COVID-19 pandemic / T. Hirahata, R. ul Quraish, A. ul Quraish, S. ul Quraish – Text: visual // *Reviews and Research in Medical Microbiology*. – 2024. – Vol. 3. – P. 125-134.
48. A Simple Risk Formula for the Prediction of COVID-19 Hospital Mortality / J. Plášek, J. Dodulík, P. Gai [et al.] – Text: visual // *Infectious Disease Reports*. – 2024. – Vol. 16, №1. – P. 245-257.
49. Abbas, A. The role of genetic and epigenetic GNAS alterations in the development of early-onset obesity / A. Abbas, A. S. Hammad, M. Al-Shafai – Text: visual // *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. – 2024. – Vol. 793. – P. 487-498.
50. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus / D. Kobasa, S. M. Jones, K. Shinya [et al.] – Text: visual // *Nature*. – 2007. – Vol. 445, №7125. – P. 319-323.
51. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, №4. – P. 844-847.
52. Abnormal pulmonary endothelial cells may underlie the enigmatic pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / O. Mercier, J. Arthur Ataam, N. B. Langer [et al.] – Text: visual // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2017. – Vol. 36, №3. – P. 305-314.

53. Adenovirus-36 as one of the causes of obesity: the review of the pathophysiology / A. C. L. Cancelier, G. T. Rezin, J. Fernandes [et al.] – Text: visual // Nutrition Research. – 2021. – Vol. 86. – P. 60-67.
54. Adipokines and incident venous thromboembolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / E. K. Broni, O. Ogunmoroti, R. Quispe [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 21, №2. – P. 303-310.
55. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases / J. Pestel, F. Blangero, J. Watson [et al.] – Text: visual // Biochimie. – 2023. – Vol. 212. – P. 48–59.
56. Adrian, L. H. Efficacy and Safety of Therapeutic Versus Prophylactic Dose of Anticoagulation in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia and Coagulopathy: An Open-Label, Randomized Controlled Trial / L. H. Adrian, S. A. Hutomo, A. D. S. Negari – Text: visual // European Heart Journal Supplements. – 2021. – Vol. 23, №3. – P. 89-105.
57. Advance in the role of chemokines/chemokine receptors in carcinogenesis: Focus on pancreatic cancer / N. Song, K. Cui, L. Zeng [et al.] – Text: visual // European Journal of Pharmacology. – 2024. – Vol. 967. – P. 125-133.
58. Aisyiyah, A. A. Solusi Eksak Sistem Imun Terhadap Virus Ebola / A. A. Aisyiyah, H. Widayani, E. Herawati – Text: visual // Jurnal Riset Mahasiswa Matematika. – 2024. – Vol. 3, №2. – P. 74-83.
59. Aldose reductase-mediated phosphorylation of p53 leads to mitochondrial dysfunction and damage in diabetic platelets / W. H. Tang, J. Stitham, Y. Jin [et al.] – Text: visual // Circulation. – 2014. – Vol. 129, №15. – P. 1598-1609.
60. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China / H. Han, L. Xie, R. Liu [et al.] – Text: visual // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92, №7. – P. 819-823.
61. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection / K. Althaus, I. Marini, J. Zlamal [et al.] – Text: visual // Blood. – 2021. – Vol. 137, №8. – P. 1061-1071.
62. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT /

E. A. Bohula, D. D. Berg, M. S. Lopes [et al.] – Text: visual // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, №18. – P. 1344-1356.

63. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality / H. H. Billett, M. Reyes-Gil, J. Szymanski [et al.] – Text: visual // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, №12. – P. 1691-1699.

64. Antithrombotic and anti-inflammatory effects of fondaparinux and enoxaparin in hospitalized COVID-19 patients: The FONDENOXAVID study / G. Cardillo, G. V. Viggiano, V. Russo [et al.] – Text: visual // *Journal of Blood Medicine*. – 2021. – Vol. 12. – P. 69-75.

65. Association of Polymorphisms of the IL-17A and IL-17F Genes with Increased Risk of Hypertension and Obesity in Mexican Patients with COVID-19 / R. Salama-Frisbie, C. A. Molina-Flores, A. I. Urraza-Robledo [et al.] – Text: visual // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. – 2024. – Vol. 44, №2. – P. 364-372.

66. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study / D. Wichmann, J. P. Sperhake, M. Lütgehetmann [et al.] – Text: visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 173, №4. – P. 54-61.

67. Bacterial Endotoxin Activates the Coagulation Cascade through Gasdermin D-Dependent Phosphatidylserine Exposure / X. Yang, X. Cheng, Y. Tang [et al.] – Text: visual // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51, №6. – P. 983-996.

68. Bikdeli, B. In high-risk inpatients with COVID-19, therapeutic- vs. standard-dose heparin reduced thromboembolism or death at 30 d / B. Bikdeli, D. A. Garcia – Text: visual // *Annals of internal medicine*. – 2022. – Vol. 175, №2. – P. 236-245.

69. Biomarkers of coagulation, endothelial, platelet function, and fibrinolysis in patients with COVID-19: a prospective study / M. J. Manoj, B. Chacko, S. Selvarajan [et al.] – Text: visual // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 130-142.

70. Blood coagulation parameter abnormalities in hospitalized patients with confirmed COVID-19 in Ethiopia / S. Araya, M. A. Mamo, Y. G. Tsegay [et al.] – Text: visual // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16, №6 June. – P. 50-59.

71. Bradford, B. J. Adipose Tissue Inflammation: Linking Physiological Stressors to Disease Susceptibility / B. J. Bradford, G. A. Contreras – Text: visual //

Annual Review of Animal Biosciences. – 2024. – Vol. 12. – P. 1026-1032.

72. C–C Motif Chemokine Ligand 4 Positive (CCL4 +) Neutrophils Negatively Influence the Tumor Immune Microenvironment by Regulating Macrophages / M. Liu, Q. Wei, J. Han [et al.] – Text: visual // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2024. – Vol. 20, №1. – P. 368-375.

73. Calreticulin, a potential vascular regulatory protein, reduces intimal hyperplasia after arterial injury / E. Dai, M. Stewart, B. Ritchie [et al.] – Text: visual // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1997. – Vol. 17, №11. – P. 2359-68.

74. Calreticulin and PDIA3, two markers of endoplasmic reticulum stress, are associated with metabolic alterations and insulin resistance in pediatric obesity: A pilot study / V. Antoniotti, S. Bellone, F. P. Gonçalves Correia [et al.] – Text: visual // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-8.

75. Calreticulin and the Heart / J. Groenendyk, W. A. Wang, A. Robinson, M. Michalak – Text: visual // Cells. – 2022. – Vol. 11, №11. – P. 17-22.

76. Calreticulin inhibits inflammation-induced osteoclastogenesis and bone resorption / C. R. Fischer, M. Mikami, H. Minematsu [et al.] – Text: visual // Journal of Orthopaedic Research. – 2017. – Vol. 35, №12. – P. 2658-2666.

77. Calreticulin Regulates Neointima Formation and Collagen Deposition following Carotid Artery Ligation / K. A. Zimmerman, D. Xing, M. A. Pallero [et al.] – Text: visual // Journal of Vascular Research. – 2016. – Vol. 52, №5. – P. 306-20.

78. Campbell, C. M. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis? / C. M. Campbell, R. Kahwash – Text: visual // Circulation. – 2020. – Vol. 141, №22. – P. 1739–1741.

79. Case Report: Heparin-induced thrombocytopenia during COVID-19 outbreak: the importance of scoring system in differentiating with sepsis-induced coagulopathy / L. F. K. Wardhani, I. P. Dewi, D. Suwanto [et al.] – Text: visual // F1000Research. – 2021. – Vol. 10. – P. 365-376.

80. Celovska, D. COVID-19-associated coagulopathy and immuno-thrombosis / D. Celovska, M. Wawruch, V. Stvrtinova – Text: visual // Acta Phlebologica. – 2021. –

Vol. 22, №2. – P. 55–60.

81. Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19 / H. chun Luo, C. yan You, S. wei Lu, Y. qiang Fu – Text: visual // *Annals of Hematology*. – 2021. – Vol. 100, №1. – P. 45-52.

82. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. / Y. Hu, W. Liang, L. Liu, L. Li – Text: visual // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 18. – P. 708-1720.

83. Chousterman, B. G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis / B. G. Chousterman, F. K. Swirski, G. F. Weber – Text: visual // *Seminars in Immunopathology*. – 2017. – Vol. 39, №5. – P. 517–528.

84. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 / A. B. Pine, M. L. Meizlish, G. Goshua [et al.] – Text: visual // *Pulmonary Circulation*. – 2020. – Vol. 10, №4. – P. 265-270.

85. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] – Text: visual // *Science China Life Sciences*. – 2020. – Vol. 63, №3. – P. 364–374.

86. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] – Text: visual // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 27. – P. 1-35.

87. Clinical Characteristics and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19 and Cancer History: A Multicenter Cross-Sectional Study in Southwestern Iran / J. Zarei, A. Sheikhtaheri, M. Ahmadi [et al.] – Text: visual // *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. – 2024. – Vol. 18, №1. – P. 53-63.

88. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan / FeZhoui, T. Yu, R. Du [et al.] – Text: visual // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №January. – P. 1054-1062.

89. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] – Text: visual // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 497-506.

90. Coagulation parameters: An efficient measure for predicting the prognosis

and clinical management of patients with COVID-19 / M. Quintana-Díaz, E. M. Andrés-Esteban, K. L. Ramírez-Cervantes [et al.] – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, №11. – P. 2-11.

91. Coagulation Profile in COVID-19 Patients and its Relation to Disease Severity and Overall Survival: A Single-Center Study / A. E. Abd El-Lateef, S. Alghamdi, G. Ebid [et al.] – Text: visual // British Journal of Biomedical Science. – 2022. – Vol. 79. – P. 1-9.

92. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism / S. Kakkos, G. Kirkilesis, J. A. Caprini [et al.] – Text: visual // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – Vol. 2022, №1. – P. 270-272.

93. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis / G. Pompilio, D. Integlia, J. Raffetto, G. Palareti – Text: visual // TH Open. – 2020. – Vol. 04, №02. – P. 80-93.

94. Comparison of IMPROVE, modified IMPROVE, IMPROVEDD and PADUA risk scores for venous thromboembolism prediction in hospitalized COVID-19 patients / M. Lucijanic, I. Jurin, M. Sedinic [et al.] – Text: visual // HemaSphere. – 2022. – Vol. 6. – P. 1572-1573.

95. Complement as a target in COVID-19? / A. M. Risitano, D. C. Mastellos, M. Huber-Lang [et al.] – Text: visual // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20, №6. – P. 343–344.

96. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.] – Text: visual // Translational Research. – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13.

97. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] – Text: visual // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 191. – P. 148-150.

98. Connors, J. M. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation / J. M. Connors, J. H. Levy – Text: visual // *Blood*. – 2020. – Vol. 135, №23. – P. 2033–40.
99. Contribution of defective PS recognition and efferocytosis to chronic inflammation and autoimmunity / S. G. Kimani, K. Geng, C. Kasikara [et al.] – Text: visual // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-9.
100. 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.] – Text: visual // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, №4. – P. 489-500.
101. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? / S. Colafrancesco, C. Alessandri, F. Conti, R. Priori – Text: visual // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19, №7. – P. 165-170.
102. COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thrombo-embolism / S. Bellmunt-Montoya, C. Riera, D. Gil [et al.] – Text: visual // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 61, №4. – P. 628-634.
103. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients / H. Fogarty, L. Townsend, C. Ni Cheallaigh [et al.] – Text: visual // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 189, №6. – P. 1044-1049.
104. Crisafulli, A. The COVID-19 Pandemic: A Challenge for the Cardiovascular Health / A. Crisafulli, P. Pagliaro – Text: visual // *Current Cardiology Reviews*. – 2020. – Vol. 16, №2. – P. 6-11.
105. Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure / K. Träger, C. Schütz, G. Fischer [et al.] – Text: visual // *Case Reports in Critical Care*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-4.
106. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis / H. Long, L. Nie, X. Xiang [et al.] – Text: visual // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 200-210.
107. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients / S. Schulman, S. U. Anger, D. Bergqvist [et al.]

– Text: visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, №1. – P. 202-204.

108. DeLoughery, T. G. In noncritical COVID-19, therapeutic vs. prophylactic anticoagulation did not reduce a composite adverse clinical outcome at 30 d / T. G. DeLoughery – Text: visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 176, №8. – P. 1747-1762.

109. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao, T. Li, M. Han [et al.] – Text: visual // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, №7. – P. 791-796.

110. Dicks, H. N. COVID-19 and diabetic ketoacidosis: A case series at an urban district hospital in South Africa / H. N. Dicks, K. Naidoo – Text: visual // *South African Family Practice*. – 2022. – Vol. 64, №1. – P. 25-32.

111. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 / S. Yin, M. Huang, D. Li, N. Tang – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51, №4. – P. 1107-1110.

112. Differential pulmonary transcriptomic profiles in murine lungs infected with low and highly virulent influenza H3N2 viruses reveal dysregulation of TREM1 signaling, cytokines, and chemokines / F. X. Ivan, J. C. Rajapakse, R. E. Welsch [et al.] – Text: visual // *Functional and Integrative Genomics*. – 2012. – Vol. 12, №1. – P. 105-117.

113. Effect of a single high dose of vitamin D3 on cytokines, chemokines, and growth factor in patients with moderate to severe COVID-19 / A. L. Fernandes, I. H. Murai, B. Z. Reis [et al.] – Text: visual // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2022. – Vol. 115, №3. – P. 790-798.

114. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients with Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial / J. M. Connors, M. M. Brooks, F. C. Sciurba [et al.] – Text: visual // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 326, №17. – P. 1703-1712.

115. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality

among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinic / P. Sadeghipour, A. H. Talasaz, F. Rashidi [et al.] – Text: visual // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2021. – Vol. 325, №16. – P. 1620-1630.

116. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice / P. F. Bodary, R. J. Westrick, K. J. Wickenheiser [et al.] – Text: visual // Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol. 287, №13. – P. 1706-1709.

117. Effect of therapeutic-dose heparin on severe acute kidney injury and death in noncritically ill patients hospitalized for COVID-19: a prespecified secondary analysis of the ACTIV4a and ATTACC randomized trial / N. R. Smilowitz, E. M. Hade, L. Z. Kornblith [et al.] – Text: visual // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 7, №6. – P. 21-28.

118. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial / A. C. Spyropoulos, M. Goldin, D. Giannis [et al.] – Text: visual // JAMA Internal Medicine. – 2021. – Vol. 181, №12. – P. 1612-1620.

119. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science / P. C. Evans, G. Ed Rainger, J. C. Mason [et al.] – Text: visual // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116, №14. – P. 2177–2184.

120. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.] – Text: visual // The Lancet Haematology. – 2020. – Vol. 7, №8. – P. 575-582.

121. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial / N. Morici, G. Podda, S. Biocchi [et al.] – Text: visual // European Journal of Clinical Investigation. – 2022. – Vol. 52, №5. – P. 469-475.

122. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C- β pathway / G. A. Payne, L. Borbouse, S. Kumar [et al.] – Text: visual // Arteriosclerosis, Thrombosis, and

Vascular Biology. – 2010. – Vol. 30, №9. – P. 1711-1717.

123. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore / B. E. Young, S. W. X. Ong, S. Kalimuddin [et al.] – Text: visual // JAMA. – 2020. – Vol. 323, №15. – P. 1488-1494.

124. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle – Text: visual // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 190. – P. 62.

125. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia / V. Pavoni, L. Ganesello, M. Pazzi [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2020. – Vol. 50, №2. – P. 281-286.

126. Expansion of Islet-Resident Macrophages Leads to Inflammation Affecting β Cell Proliferation and Function in Obesity / W. Ying, Y. S. Lee, Y. Dong [et al.] – Text: visual // Cell Metabolism. – 2019. – Vol. 29, №2. – P. 457-474.

127. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19 / I. Kusmartseva, W. Wu, F. Syed [et al.] – Text: visual // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 32, №6. – P. 1041-1051.

128. Extensive Characterization of the Hemostatic Derangement Occurring in COVID-19 Patients Admitted to the Bergamo Hospital / P. Gomez-Rosas, M. Marchetti, E. Sanga [et al.] – Text: visual // Blood. – 2020. – Vol. 136. – P. 36-39.

129. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: Involvement of platelet TLR2 and TLR4 / F. Semeraro, C. T. Ammollo, J. H. Morrissey [et al.] – Text: visual // Blood. – 2011. – Vol. 118, №7. – P. 1952-1961.

130. Extracorporeal membrane oxygenation in long-term COVID-19 with severe neutropenia and thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report / S. Guo, L. Zhang, C. Gao [et al.] – Text: visual // BMC Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 24, №1. – P. 10-14.

131. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City / C. M. Petrilli, S. A. Jones, J. Yang [et

al.] – Text: visual // medRxiv. – 2020. – Vol. 369. – P. 1-15.

132. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: A retrospective study / J. B. Hill, D. Garcia, M. Crowther [et al.] – Text: visual // Blood Advances. – 2020. – Vol. 4, №21. – P. 5373-5377.

133. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation / A. Carestia, L. Rivadeneyra, M. A. Romaniuk [et al.] – Text: visual // Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 110, №5. – P. 1035-1045.

134. Gould, T. J. Extracellular DNA and histones: Double-edged swords in immunothrombosis / T. J. Gould, Z. Lysov, P. C. Liaw – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – Vol. 13, №1. – P. 82-91.

135. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis / R. S. M. Wong, A. Wu, K. F. To [et al.] – Text: visual // British Medical Journal. – 2003. – Vol. 326, №7403. – P. 1358-1362.

136. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis / B. M. Henry, M. H. S. De Oliveira, S. Benoit [et al.] – Text: visual // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2020. – Vol. 7, №3. – P. 567-583.

137. Hematological and coagulation parameters as predictors of death by coronavirus disease in hospitalized patients: A brazilian follow-up study / G. M. C. Guimarães, R. Faustino, A. C. Oliveira [et al.] – Text: visual // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2023. – Vol. 59. – P. 1-12.

138. Hematological Questions in Personalized Management of COVID-19 Vaccination / T. Wu, J. Li, Y. Hu, L. V. Tang – Text: visual // Journal of Personalized Medicine. – 2023. – Vol. 13, №2. – P. 1-14.

139. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J. F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, №7. – P. 1743-1746.

140. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] – Text: visual // Obesity. – 2020. – Vol. 28, №7. – P. 1195-

1199.

141. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.] – Text: visual // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, №6. – P. 1089-1098.

142. Ho, K. M. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients / K. M. Ho, J. A. Tan – Text: visual // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, №9. – P. 1003-1020.

143. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, №7. – P. 1738-1742.

144. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19 / S. Gencer, M. Lacy, D. Atzler [et al.] – Text: visual // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, №12. – P. 1629-1641.

145. Impact of Thromboprophylaxis Intensity on Patients' Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19: A Propensity-Score Matched Study / S. N. Almohareb, M. S. Al Yami, A. M. Assiri, O. A. Almohammed – Text: visual // *Clinical Epidemiology*. – 2022. – Vol. 14. – P. 361-368.

146. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T. F. van Haaps [et al.] – Text: visual // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2021. – Vol. 9, №2. – P. 536-543.

147. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis / D. Jiménez, A. García-Sánchez, P. Rali [et al.] – Text: visual // *Chest*. – 2021. – Vol. 159, №3. – P. 1182-1196.

148. Initial therapeutic anticoagulation with rivaroxaban compared to prophylactic therapy with heparins in moderate to severe COVID-19: results of the COVID-PREVENT randomized controlled trial / U. Rauch-Kröhnert, M. Puccini, M. Placzek [et al.] – Text: visual // *Clinical Research in Cardiology*. – 2023. – Vol. 112,

№11. – P. 1620-1638.

149. Insulin and Metformin Administration: Unravelling the Multifaceted Association with Mortality across Various Clinical Settings Considering Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19 / Ł. Lewandowski, A. Bronowicka-Szydełko, M. Rabczyński [et al.] – Text: visual // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, №3. – P. 136-145.

150. Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19 / B. Cosmi, M. Giannella, G. Fornaro [et al.] – Text: visual // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 718-730.

151. Intermittent Pneumatic Compression in Addition to Standard Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism in Extremely High-risk Patients (IPC SUPER): A Randomized Controlled Trial / K. Lobastov, E. Sautina, E. Alenchewa [et al.] – Text: visual // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 274, №1. – P. 63-69.

152. Internalization of microparticles by platelets is partially mediated by toll-like receptor 4 and enhances platelet thrombogenicity / D. Jerez-Dolz, S. Torramade-Moix, M. Palomo [et al.] – Text: visual // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 294. – P. 17-24.

153. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19 / Y. Chen, J. Wang, C. Liu [et al.] – Text: visual // *Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 26, №1. – P. 2-12.

154. Jolicoeur, P. Impairment of bone marrow pre-B and B cells in MHV3 chronically-infected mice / P. Jolicoeur, L. Lamontagne – Text: visual // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1995. – Vol. 380. – P. 11-23.

155. Karakike, E. Macrophage activation-like syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis / E. Karakike, E. J. Giamarellos-Bourboulis – Text: visual // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10, №JAN. – P. 58-67.

156. Lind, S. E. Phosphatidylserine is an overlooked mediator of COVID-19 thromboinflammation / S. E. Lind – Text: visual // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, №1. – P. 465-479.

157. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry –

Text: visual // Clinica Chimica Acta. – 2020. – Vol. 506. – P. 198-212.

158. Long-term follow-up of patients with venous thromboembolism and COVID-19: Analysis of risk factors for death and major bleeding / P. Demelo-Rodríguez, L. Ordieres-Ortega, Z. Ji [et al.] – Text: visual // European Journal of Haematology. – 2021. – Vol. 106, №5. – P. 489-497.

159. Longitudinal Cytokine Profile in Patients With Mild to Critical COVID-19 / L. Ling, Z. Chen, G. Lui [et al.] – Text: visual // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 136-149.

160. Low Molecular Weight Heparins (LMWH) and Implications along Pregnancy: a Focus on the Placenta / S. Zullino, S. Clemenza, F. Mecacci, F. Petraglia – Text: visual // Reproductive Sciences. – 2022. – Vol. 29, №5. – P. 25-39.

161. Low systemic levels of chemokine C-C motif ligand 3 (CCL3) are associated with a high risk of venous thromboembolism in patients with glioma / P. M. S. Nazari, C. Marosi, F. Moik [et al.] – Text: visual // Cancers. – 2019. – Vol. 11, №12. – P. 67-81.

162. Mackman, N. Tissue factor expression, extracellular vesicles, and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus / N. Mackman, S. P. Grover, S. Antoniak – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 19, №11. – P. 369-378.

163. Martinod, K. Thrombosis: Tangled up in NETs / K. Martinod, D. D. Wagner – Text: visual // Blood. – 2014. – Vol. 123, №18. – P. 98-109.

164. Masood, B. Causes of obesity: a review / B. Masood, M. Moorthy – Text: visual // Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. – 2023. – Vol. 23, №4. – P. 368-379.

165. Massive pulmonary embolism treated with thrombolysis in COVID-19: a case series / A. Alarcon-Calderon, D. Celli, T. Plate [et al.] – Text: visual // Chest. – 2020. – Vol. 158, №4. – P. 98-110.

166. Meini, S. Intussusceptive angiogenesis in Covid-19: hypothesis on the significance and focus on the possible role of FGF2 / S. Meini, T. Giani, C. Tascini – Text: visual // Molecular Biology Reports. – 2020. – Vol. 47, №10. – P. 980-996.

167. Michalak, M. Calreticulin: Endoplasmic reticulum Ca²⁺ gatekeeper / M.

Michalak – Text: visual // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2024. – Vol. 28, №5. – P. 367-386.

168. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June – Text: visual // Science. – 2020. – Vol. 368, №6490. – P. 56-68.

169. Mortality and bleeding complications of CoVID-19 critically ill patients with venous thromboembolism / D. Gil-Sala, C. Riera, M. García-Reyes [et al.] – Text: visual // International Angiology. – 2022. – Vol. 41, №1. – P. 350-361.

170. Mortality Predictors in Patients with Cardiovascular Involvement by COVID-19 / R. R. Barbosa, L. C. de Barros, R. C. Sylvestre [et al.] – Text: visual // Cardiology and Cardiovascular Research. – 2024. – Vol. 8, №1. – P. 36-47.

171. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] – Text: visual // JAMA Neurology. – 2020. – Vol. 77, №6. – P. 1036-1048.

172. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome / E. A. Middleton, X. Y. He, F. Denorme [et al.] – Text: visual // Blood. – 2020. – Vol. 136, №10. – P. 368-376.

173. Non-overt coagulopathy in non-icu patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia / D. Mazzaccaro, F. Giacomazzi, M. Giannetta [et al.] – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, №6. – P. 2-12.

174. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T. A. Fuchs, U. Abed, C. Goosmann [et al.] – Text: visual // Journal of Cell Biology. – 2007. – Vol. 176, №2. – P. 654-668.

175. Novel coronavirus infection (COVID-19) related thrombotic and bleeding complications in critically ill patients: Experience from an academic medical center / T. Jayakrishnan, A. Haag, S. Mealy [et al.] – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, №23. – P. 101-116.

176. Novel Tissue Factor Inhibition for Thromboprophylaxis in COVID-19: Primary Results of the ASPEN-COVID-19 Trial / C. N. Hess, J. Hsia, I. A. Carroll [et al.] – Text: visual // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2023. – Vol. 43, №8. – P. 646-658.

177. Oral contraceptive pill (OCP) treatment alters the gene expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in polycystic ovary / S. D. Yousuf, M. A. Ganie, U. Urwat [et al.] – Text: visual // BMC Women's Health. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 2-15.

178. Oral Rivaroxaban in the Prophylaxis of COVID-19 Induced Coagulopathy / D. Kumar, V. Kaimaparambil, S. Chandralekha, J. Lalchandani – Text: visual // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2022. – Vol. 70, №2. – P. 798-809.

179. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 / M. Dolhnikoff, A. N. Duarte-Neto, R. A. de Almeida Monteiro [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, №6. – P. 897-906.

180. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.] – Text: visual // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2020. – Vol. 324, №8. – P. 989-997.

181. Petakh, P. Gene expression of protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 1 (PRKAA1), solute carrier family 2 member 1 (SLC2A1) and mechanistic target of rapamycin (MTOR) in metformin-treated type 2 diabetes patients with COVID-19: impact on inflammation ma / P. Petakh, I. Kamyshna, A. Kamyshnyi – Text: visual // Inflammopharmacology. – 2024. – Vol. 32, №1. – P. 450-461.

182. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update / J. Hogwood, B. Mulloy, R. Lever [et al.] – Text: visual // Pharmacological Reviews. – 2023. – Vol. 75, №2. – P. 1023-1036.

183. Platelets Can Associate with SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19 / Y. Zaid, F. Puhm, I. Allaey [et al.] – Text: visual // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127, №11. – P. 306-312.

184. Potentiating role of Gas6 and Tyro3, Axl and Mer (TAM) receptors in human and murine platelet activation and thrombus stabilization / J. M. E. M. Cossemans, R. Van Kruchten, S. Olieslagers [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis.

– 2010. – Vol. 8, №8. – P. 697-709.

185. Predictors of mortality among inpatients in COVID-19 treatment centers in the city of Butembo, North Kivu, Democratic Republic of Congo / P. Z. Akilimali, D. M. Kayembe, N. M. Muhindo, N. T. Tran – Text: visual // PLOS Global Public Health. – 2024. – Vol. 4, №1 January. – P. 89-96.

186. Preliminary post-mortem COVID-19 evidence of endothelial injury and factor VIII hyperexpression / L. Cipolloni, F. Sessa, G. Bertozzi [et al.] – Text: visual // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, №8. – P. 203-210.

187. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France / C. Caussy, F. Pattou, F. Wallet [et al.] – Text: visual // The Lancet Diabetes and Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, №7. – P. 114-123.

188. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. Vol. 15 / A. Alonso-Fernández, N. Toledo-Pons, B. G. Cosío [et al.] – Text: visual // PLoS One. – 2020. – Vol. 6, №15. – P. 156-165.

189. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: A prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX study) / D. Imberti, E. Baldini, M. G. Pierfranceschi [et al.] – Text: visual // Obesity Surgery. – 2014. – Vol. 24, №2. – P. 204-211.

190. Pulmonary embolism after anti-SARS-CoV-2 vaccines in two female patients / K. Korzeniowska, A. Cieślewicz, K. Grabańska-Martyńska [et al.] – Text: visual // Hematology in Clinical Practice. – 2023. – Vol. 14. – P. 14-26.

191. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence / J. Poissy, J. Goutay, M. Caplan [et al.] – Text: visual // Circulation. – 2020. – Vol. 142, №2. – P. 14-29.

192. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study / L. Carsana, A. Sonzogni, A. Nasr [et al.] – Text: visual // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, №10. – P. 103-114.

193. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] – Text: visual // New

England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, №2. – P. 120-128.

194. Real World Outcomes of Therapeutic Anticoagulation Use in Moderate COVID-19 Infection in Hospitalised Patients / K. J. Creeper, K. White, K. Breen, B. J. Hunt – Text: visual // Blood. – 2022. – Vol. 140, №1. – P. 36-49.

195. Respiratory syncytial virus infection exacerbates pneumococcal pneumonia via Gas6/Axl-mediated macrophage polarization / T. Shibata, A. Makino, R. Ogata [et al.] – Text: visual // Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 130, №6. – P. 3021-3037.

196. Restrepo, B. J. Obesity Prevalence Among U.S. Adults During the COVID-19 Pandemic / B. J. Restrepo – Text: visual // American Journal of Preventive Medicine. – 2022. – Vol. 63, №1. – P. 69-78.

197. Risk Factors Associated with Intensive Care Admission in Children with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) in Latin America: A Multicenter Observational Study of the REKAMLATINA Network / J. Fernández-Sarmiento, L. Acevedo, L. F. Niño-Serna [et al.] – Text: visual // Journal of Intensive Care Medicine. – 2024. – Vol. 39, №8. – P. 69-80.

198. Risk Factors of Venous Thromboembolism in Noncritically Ill Patients Hospitalized for Acute COVID-19 Pneumonia Receiving Prophylactic-Dose Anticoagulation / F. Poletto, L. Spiezia, C. Simion [et al.] – Text: visual // Viruses. – 2022. – Vol. 14, №4. – P. 390-403.

199. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Nopp, F. Moik, B. Jilma [et al.] – Text: visual // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 4, №7. – P. 1178–1191.

200. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland / S. J. McGurnaghan, A. Weir, J. Bishop [et al.] – Text: visual // The Lancet Diabetes and Endocrinology. – 2021. – Vol. 9, №2. – P. 698-713.

201. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label,

multicentre, randomised, controlled trial / E. Ramacciotti, L. Barile Agati, D. Calderaro [et al.] – Text: visual // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 399, №10319. – P. 23-35.

202. Roomi, S. Pulmonary embolism and right heart strain pattern in COVID-19: an incidental finding or a persistent pattern? / S. Roomi, J. Madara – Text: visual // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, №4. – P. 104-115.

203. SARS-CoV-2 Initiates Programmed Cell Death in Platelets / M. Koupenova, H. A. Corkrey, O. Vitseva [et al.] – Text: visual // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 129, №6. – P. 64-79.

204. Schmid, S. COVID-19 and liver diseases / S. Schmid, A. Kandulski, M. Müller-Schilling – Text: visual // *Gastroenterologie*. – 2023. – Vol. 18, №2. – P. 198-212.

205. Schulman, S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon – Text: visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, №4. – P. 139-151.

206. Schutte, A. E. Immunity, inflammation and the vasculature in the COVID-19 era / A. E. Schutte, D. G. Harrison – Text: visual // *Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 38, №9. – P. 903-915.

207. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular fu / L. Mazzolai, W. Ageno, A. Alatri [et al.] – Text: visual // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – Vol. 29, №8. – P. 1248–1263.

208. Sex hormones and the total testosterone:estradiol ratio as predictors of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in hospitalized men / D. Ruiz-Ochoa, A. R. Guerra-Ruiz, M. T. García-Unzueta [et al.] – Text: visual // *Andrology*. – 2024. – Vol. 12, №6. – P. 456-468.

209. Shah, A. Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products / A. Shah, S. J. Stanworth, S. McKechnie – Text: visual // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 70, №S1. – P. 209-220.

210. Smooth muscle cells-derived CXCL10 prevents endothelial healing through

PI3K γ -dependent T cells response / A. Lupieri, N. F. Smirnova, R. Solinhac [et al.] – Text: visual // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116, №2. – P. 165-179.

211. Socioeconomic status and the effect of prolonged pandemic confinement on anthropometric and glycaemic outcomes in adults with type 2 diabetes mellitus / C. Wijeweera, U. Muhfaza, R. V. Lord [et al.] – Text: visual // Primary Care Diabetes. – 2024. – Vol. 18, №3. – P. 306-313.

212. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial / U. S. Perepu, I. Chambers, A. Wahab [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 19, №9. – P. 89-101.

213. Suen, P. Erratum:Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic orintermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial.(JAMA Intern Med. (2021) DOI: 10 / P. Suen, J. Flynt, M. Krzyzak – Text: visual // JAMA Internal Medicine. – 2022. – Vol. 182, №2. – P. 302-312.

214. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial / A. J. Gonzalez-Ochoa, J. D. Raffetto, A. G. Hernández [et al.] – Text: visual // Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 121, №7. – P. 723-735.

215. The biology of extracellular vesicles with focus on platelet microparticles and their role in cancer development and progression / M. Żmigrodzka, M. Guzera, A. Miśkiewicz [et al.] – Text: visual // Tumor Biology. – 2016. – Vol. 37, №11. – P. 459-472.

216. The chemokine monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 is a promoter of breast cancer metastasis / T. Yoshimura, C. Li, Y. Wang, A. Matsukawa – Text: visual // Cellular and Molecular Immunology. – 2023. – Vol. 20, №7. – P. 714-738.

217. The Chief Scientist Office Cardiovascular and Pulmonary Imaging in SARS Coronavirus disease-19 (CISCO-19) study / K. Mangion, A. Morrow, C. Bagot [et al.] – Text: visual // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116, №14. – P. 28-41.

218. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019 / W. Han, B. Quan, Y. Guo [et al.] – Text: visual // Journal of

Medical Virology. – 2020. – Vol. 92, №5.

219. The effect of obesity on COVID-19 outcomes among hospitalized older adults / M. Parianos, A. V. Zadeh, R. C. Carrero [et al.] – Text: visual // Innovation in Aging. – 2022. – Vol. 6, №Supplement 1. – P. 369-382.

220. The expression of monocyte chemotactic protein (MCP-1) in human vascular endothelium in vitro and in vivo / Y. S. Li, Y. J. Shyy, J. G. Wright [et al.] – Text: visual // Molecular and Cellular Biochemistry. – 1993. – Vol. 126, №1. – P. 226-238.

221. The immunological response of Egyptians to coronavirus disease-19 infection: a cohort study of lymphocyte populations and peripheral blood counts / R. Ghorab, M. Salama, A. Abdelnaby [et al.] – Text: visual // Egyptian Pharmaceutical Journal. – 2024. – Vol. 23, №1. – P. 305-312.

222. The immunology of macrophage activation syndrome / C. B. Crayne, S. Albeituni, K. E. Nichols, R. Q. Cron – Text: visual // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10, №2. – P. 128-139.

223. The Management of COVID-19-Related Coagulopathy: A Focus on the Challenges of Metabolic and Vascular Diseases / M. Szilveszter, S. Pál, Z. Simon-Szabó [et al.] – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №16. – P. 169-182.

224. The multifaceted functions of CXCL10 in cardiovascular disease / P. Van Den Borne, P. H. A. Quax, I. E. Hoefer, G. Pasterkamp – Text: visual // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014, №3. – P. 258-272.

225. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation / T. Iba, J. Helms, J. M. Connors, J. H. Levy – Text: visual // Journal of Intensive Care. – 2023. – Vol. 11, №1. – P. 654-670.

226. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome / M. Ranucci, A. Ballotta, U. Di Dedda [et al.] – Text: visual // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, №7. – P. 809-822.

227. The Role of Extracellular Histones in Influenza Virus Pathogenesis / H. K. Ashar, N. C. Mueller, J. M. Rudd [et al.] – Text: visual // American Journal of Pathology.

– 2018. – Vol. 188, №1. – P. 369-382.

228. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation / J. Wang, C. Yu, J. Zhuang [et al.] – Text: visual // Biomarker Research. – 2022. – Vol. 10, №1. – P. 269-286.

229. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / R. D. Lopes, P. G. M. de Barros e Silva, R. H. M. Furtado [et al.] – Text: visual // The Lancet. – 2021. – Vol. 397, №10291. – P. 109-131.

230. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID) / A. C. B. Lemos, D. A. do Espírito Santo, M. C. Salvetti [et al.] – Text: visual // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 196, №3. – P. 405-419.

231. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial / M. Marcos-Jubilar, F. Carmona-Torre, R. Vidal [et al.] – Text: visual // Thrombosis and Haemostasis. – 2022. – Vol. 122, №2. – P. 136-149.

232. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill / J. R. Mortus, S. E. Manek, L. S. Brubaker [et al.] – Text: visual // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, №6. – P. 309-320.

233. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2 / R. Beun, N. Kusadasi, M. Sikma [et al.] – Text: visual // International Journal of Laboratory Hematology. – 2020. – Vol. 42, №1. – P. 46-62.

234. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis / M. B. Malas, I. N. Naazie, N. Elsayed [et al.] – Text: visual // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 29-30, №6. – P. 36-50.

235. Thrombosis and Bleeding Risk Scores Are Strongly Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Multicenter Cohort Study / K. Iam-

Arunthai, S. Chamnanchanunt, P. Thungthong [et al.] – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, №5. – P. 608-619.

236. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: A multicentre observational study / A. Shah, K. Donovan, A. McHugh [et al.] – Text: visual // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, №1. – P. 2-10.

237. Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience / A. Hanif, S. Khan, N. Mantri [et al.] – Text: visual // Annals of Hematology. – 2020. – Vol. 99, №10. – P. 2323–2328.

238. Treatment-Dose LMWH versus Prophylactic/Intermediate Dose Heparins in High-Risk COVID-19 Inpatients: Rationale and Design of the HEP-COVID Trial / M. Goldin, D. Giannis, W. Diab [et al.] – Text: visual // Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 121, №12. – P. 88-101.

239. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome / S. Hue, A. Beldi-Ferchiou, I. Bendib [et al.] – Text: visual // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 202, №11. – P. 469-482.

240. Unraveling Acute and Post-COVID Cytokine Patterns to Anticipate Future Challenges / M. Bekbossynova, A. Tauekelova, A. Sailybayeva [et al.] – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, №16. – P. 807-821.

241. Utility of laboratory and immune biomarkers in predicting disease progression and mortality among patients with moderate to severe COVID-19 disease at a Philippine tertiary hospital / F. E. R. Punzalan, J. A. M. Aherrera, S. L. M. de Paz-Silava [et al.] – Text: visual // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14, №9. – P. 428-440.

242. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 / A. C. Spyropoulos, S. L. Cohen, E. Gianos [et al.] – Text: visual // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2021. – Vol. 5, №2. – P. 631-645.

243. Vascular Endothelial Dysfunction in Myeloproliferative Neoplasms and Gene Mutations / R. Aoyama, Y. Kubota, S. Tara [et al.] – Text: visual // International Heart Journal. – 2022. – Vol. 63, №4. – P. 580-592.

244. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. / L. C, I. G, C. L [et al.] – Text: visual // Thrombosis research. – 2020. – Vol. 191. – P. 203-221.

245. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action / V. Pavoni, L. Ganesello, M. Pazzi [et al.] – Text: visual // Thrombosis Research. – 2020. – Vol. 196. – P. 201-215.

246. Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients Treated in a Single Academic Center in Mexico: A Case Series Study / N. Ontiveros, A. Becerril-Gaitan, A. Llausas-Villarreal [et al.] – Text: visual // Vascular and Endovascular Surgery. – 2022. – Vol. 56, №2. – P. 236-245.

247. Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized for COVID-19 in a Non-Intensive Care Unit / M. Mackiewicz-Milewska, M. Cisowska-Adamiak, J. Pyskir, I. Świątkiewicz – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, №2. – P. 68-75.

248. Venous thromboembolism prophylaxis in Asian patients with severe COVID-19: A prospective cohort study / N. Nanthatanti, P. Chantrathammachart, K. Thammavaranucupt [et al.] – Text: visual // Thrombosis Update. – 2024. – Vol. 14. – P. 36-46.

249. Vulliamy, P. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19 / P. Vulliamy, S. Jacob, R. A. Davenport – Text: visual // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 189, №6. – P. 17-26.

250. Walenga, J. M. Low molecular weight heparins differ substantially: Impact on developing biosimilar drugs / J. M. Walenga, C. M. Jackson, C. M. Kessler – Text: visual // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2011. – Vol. 37, №3. – P. 359-367.

251. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes / J. T. England, A. Abdulla, C. M. Biggs [et al.] – Text: visual // Blood Reviews. – 2021. – Vol. 45. – P. 598-606.

252. Yang, M. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review) / M. Yang, M. H. L. Ng, K. L. Chi – Text: visual // Hematology. –

2005. – Vol. 10, №2. – P. 89-96.

253. Yerevanian, A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss / A. Yerevanian, A. A. Soukas – Text: visual // Current Obesity Reports. – 2019. – Vol. 8, №2. – P. 49-58.

254. Yoshimura, T. The production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCL2 in tumor microenvironments / T. Yoshimura – Text: visual // Cytokine. – 2017. – Vol. 98. – P. 68-76.

255. Zarychanski, R. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: The past, present, and future / R. Zarychanski, D. S. Houston – Text: visual // Hematology. – 2017. – Vol. 2017, №1. – P. 126-135.

256. The vascular side of CoVID-19 disease Position paper of the International Union of angiology / L. Costanzo, G. Failla, P. L. Antignani [et al.] – Text: visual // International Angiology. – 2020. – Vol. 39, №6. – P. 303-312.