

Некаева Екатерина Сергеевна

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ  
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19) В ПЕРВУЮ ВОЛНУ

3.1.18 — внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Казань — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Фомин Игорь Владимирович** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Яна Артуровна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

**Амиров Наиль Багаувич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» сентября 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: г.Казань ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (г. Казань, ул. Бутлерова, 49) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Вспышка нового коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), вызванного вирусом SARS-CoV-2, создала серьезную угрозу для общественного здравоохранения. На момент написания работы по данным ВОЗ в мире официально зафиксировано 505 817 953 заболевших COVID-19 в 225 странах, общее количество смертей от коронавируса составляет 6 213 876 человек. SARS-CoV-2 — единственный штамм РНК-вируса, проникающий в клетки посредством ангиотензинпревращающего фермента 2, который широко экспрессируется в легких, сердце, сосудистой системе и других органах, обеспечивая механизм мультиорганной дисфункции у пациентов с COVID-19 (Nicin L. et al., 2020). Интенсивное воспаление сосудистой стенки приводит к эндотелииту, активации тромбоцитов с последующим нарушением процессов коагуляции (Varga Z. et al., 2020; Goshua G. et al., 2020). При нарушении функции или структуры эндотелия резко меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ, что служит предиктором различных заболеваний (Кравчун Н. А. и др., 2016). Маркерами дисфункции эндотелия и протромбогенными факторами являются фактор свертывания крови VIII (FVIII:C), фактор фон Виллебранда (vWF), эндотелин-1 (ЭТ-1) и другие (Степанова Т. В. и др., 2019). Хронические заболевания, патогенетически связанные с эндотелиальной дисфункцией (патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет (СД), ожирение, а также пожилой возраст), обуславливают более тяжелое течение COVID-19 (Iba T. et al., 2020; Sanyaolu A. et al., 2020). Важной для практического здравоохранения является оценка основных маркеров, связанных с коагулопатией при COVID-19, в острый период заболевания и в период реконвалесценции.

### Степень разработанности темы

Воздействие SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему до конца не изучено. Практические рекомендации управления долгосрочными последствиями COVID-19, разработанные в Англии Национальным институтом здравоохранения и повышения квалификации (NICE), Шотландской межвузовской сетью

рекомендаций (SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP), не связывают вероятность развития долгосрочных последствий с тяжестью протекания заболевания в острый период (Shah W. et al., 2021). Имеются ограниченные данные, демонстрирующие затяжной характер течения инфекции, связанный с устойчивой эндотелиопатией у выздоравливающих пациентов, в плазме которых значительно повышены биомаркеры эндотелиальных клеток (Fogarty H. et al., 2021), что может оказать влияние на развитие отдаленных тромботических осложнений. До настоящего времени нет единой системы прогнозирования риска развития гемодинамических нарушений и сердечно-сосудистых последствий в отдаленный период (Suvvari T. K. et al., 2021). Изучение показателей гемостаза и маркеров эндотелиальной дисфункции как в острый период заболевания, так и в период реконвалесценции имеет важное значение для разработки комплексного подхода по предотвращению и лечению осложнений COVID-19, что и определило актуальность данного исследования.

**Цель исследования** — изучить показатели гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции.

**Задачи исследования:**

- 1) провести клинико-anamnestический анализ у пациентов с COVID-19 в острый период заболевания и в период реконвалесценции;
- 2) оценить динамику показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 в острый период и в период реконвалесценции;
- 3) определить факторы риска возникновения гемодинамических нарушений и эндотелиальной дисфункции в период реконвалесценции у пациентов, перенесших COVID-19;
- 4) разработать критерии диагностики и прогнозирования гемодинамических нарушений и эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19, на основе выявленных нарушений системы гемостаза.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка функции эндотелия во взаимосвязи с нарушениями гемостаза в период реконвалесценции у пациентов, перенесших первую волну COVID-19.

Впервые показано диагностическое и прогностическое значение vWF в развитии гемодинамических нарушений в период реконвалесценции у пациентов, перенесших первую волну COVID-19.

Впервые установлены пороговые значения vWF в острый период и в период реконвалесценции, определяющие повышение рисков развития гемодинамических нарушений в период реконвалесценции (патент №2770356 Российской Федерации на изобретение «Способ выбора тактики ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 с целью профилактики отдаленных тромботических осложнений»).

Впервые определены факторы риска возникновения гемодинамических нарушений в период реконвалесценции у пациентов, перенесших первую волну COVID-19.

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

Получены новые данные, свидетельствующие о развитии гемодинамических нарушений и эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, которые определяют необходимость динамического мониторинга за состоянием системы гемостаза.

Для внедрения в клиническую практику предложены новые критерии диагностики и прогнозирования нарушений гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, посредством определения значения vWF.

Показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), некардиоваскулярная коморбидность и возраст старше 55 лет выступают в качестве факторов риска гемодинамических нарушений и эндотелиальной дисфункции в период реконвалесценции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и определяют необходимость выделения данной

группы лиц для динамического наблюдения и гемостазиологического мониторинга.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов, имевших в острый период COVID-19 повышение vWF выше пороговых значений, ожидаются сохранение клинических проявлений и нестабильность гемодинамики в период реконвалесценции.

2. В острый период COVID-19 у пациентов отмечаются выраженные изменения показателей гемостаза и маркеров эндотелиальной дисфункции. В период реконвалесценции сохраняется повышение уровня vWF, тромбомодулин (TM) и ЭТ-1.

3. Сердечно-сосудистые заболевания, некардиоваскулярная коморбидность и возраст пациентов старше 55 лет при COVID-19 являются основными факторами, оказывающими влияние на развитие эндотелиальной дисфункции и гемодинамических нарушений в период реконвалесценции. Высокое значение vWF можно рассматривать как отдельный фактор риска ухудшения течения периода реконвалесценции коронавирусной инфекции.

4. При высоком пороговом значении vWF в острый период заболевания в сочетании с другими факторами риска предлагается использовать формулу прогнозирования гемодинамических нарушений в период реконвалесценции и проводить профилактику развития осложнений.

### **Личный вклад автора**

Совместно с научным руководителем определены цель и задачи, разработан дизайн исследования. Автор изучила литературные источники, самостоятельно провела сбор анамнеза, диагностику и лечение пациентов в острый период заболевания, а также комплексное обследование в период диспансерного наблюдения; контролировала сроки взятия анализов и проведения инструментальных исследований, анализировала и интерпретировала результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, формировала электронные базы данных и проводила их статистическую обработку и анализ, подготовила публикации, выступление с докладами и написание диссертации.

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

Задачи и положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18 — внутренние болезни.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность временного инфекционного госпиталя на базе ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России г. Нижнего Новгорода, консультативно-диагностического отделения с лучевой диагностикой и дневным стационаром Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России г. Нижнего Новгорода, Городского центра лечения хронической сердечной недостаточности на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38» г. Нижнего Новгорода.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования определена достаточным количеством пациентов, использованием современных методов обследования и статистической обработки полученных данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам. Проведено сопоставление собственных результатов с описанными в литературе современными данными отечественных и зарубежных исследователей по данной тематике.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на Международном конгрессе Европейского респираторного общества (ERS) «Clinical features and challenges of COVID-19» (Барселона, 2021 г.); на XXV международном форуме «Неделя здорового сердца» (Н. Новгород, 2021 г.); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» (Севастополь, 2022 г.); на Межрегиональной научно-практической конференции ПФО «Сердечно-сосудистые заболевания в эпоху COVID-19» (Н. Новгород, 2020 г.); на Межрегиональных научно-практических конференциях «Современные подходы к терапии коморбидных пациентов»

(Белгород, 2021 г.) и «Пандемия COVID-19: подводя итоги» (Н. Новгород, 2021 г.); на республиканской научно-практической конференции «Кардиология и пульмонология — современные подходы к диагностике и лечению коморбидных пациентов» (Севастополь, 2021 г.); на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород, 2021 г.).

### **Публикация результатов работы**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертационных исследований, из которых 4 статьи в изданиях, включенных в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, получен 1 патент Российской Федерации на изобретение №2770356.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, включающего 34 работы отечественных и 213 — зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, содержит 30 таблиц и 1 приложение.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе инфекционного стационара и кабинета диспансерного наблюдения за переболевшими новой коронавирусной инфекцией в Университетской клинике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Проведение исследования, соответствующего цели и задачам диссертационной работы, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №20 от 25.11.2021 г.).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.





Рисунок 1 — Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: возраст 18–90 лет; информированное добровольное согласие на участие в исследовании; подтвержденная методом полимеразной цепной реакции новая коронавирусная инфекция; среднетяжелое и тяжелое течение заболевания согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» №6 (28.04.2020 г.), №7 (03.06.2020 г.). Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; легкое и крайне тяжелое (критическое) течение заболевания. Контрольную группу (n=24) для оценки показателей гемостаза, эндотелиальной дисфункции и гемодинамики составили пациенты, сопоставимые по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний, но не болевшие COVID-19.

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективное обследование и комплекс лабораторно-инструментальных исследований с изучением биохимических, гематологических

показателей и маркеров эндотелиальной дисфункции. Инструментальные методы исследования включали КТ органов грудной клетки (КТ ОГК); изучение функции внешнего дыхания; оценку центральной и периферической гемодинамики с использованием метода реокардиографии с изучением сердечного индекса (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>), ударного индекса (УИ, мл/м<sup>2</sup>), индекса периферического сосудистого сопротивления (ИПСС, дин×с/см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>). Интегральным показателем, характеризующим транспорт кислорода к тканям, является индекс доставки кислорода к тканям (DO<sub>2</sub>I, мл/мин/м<sup>2</sup>).

**Статистический анализ** данных проводился методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Статистическую значимость различий значений оценивали по критериям непараметрической статистики: для сравнения независимых групп применялся U-критерий Манна–Уитни, сравнение зависимых групп по количественным признакам проводилось по T-критерию Вилкоксона. Изучение статистической взаимосвязи между признаками и отдельными клиническими, анамнестическими и лабораторными данными проводили методом непараметрической ранговой корреляции Спирмена (R) и Гамма (γ), парной и логистической регрессии. Используя таблицы сопряженности, вычисляли отношения шансов (OR) с 95% ДИ. Для проверки статистической значимости различий значений в сравниваемых группах применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст участников исследования составил  $56,50 \pm 14,39$  года, женщины преобладали над мужчинами (64,7% против 35,3%;  $p = 0,001$ ), пациенты трудоспособного возраста — 91 человек (65,5%). Среднетяжелое течение заболевания имели 76 пациентов (56,8%), тяжелое течение — 60 (43,2%). Госпитальная летальность составила 7,9% (11 человек в возрасте  $72,80 \pm 13,11$  года, из которых 36,4% были мужчины и 63,6% — женщины). Летальный исход коррелировал с тяжестью поражения легочной паренхимы: при КТ-1 и КТ-2

умерших не было, при КТ-3 — 5,4%, при КТ-4 летальность достигала 55,6% ( $p=0,001$ ). Клинические симптомы заболевания представлены на рисунке 2.

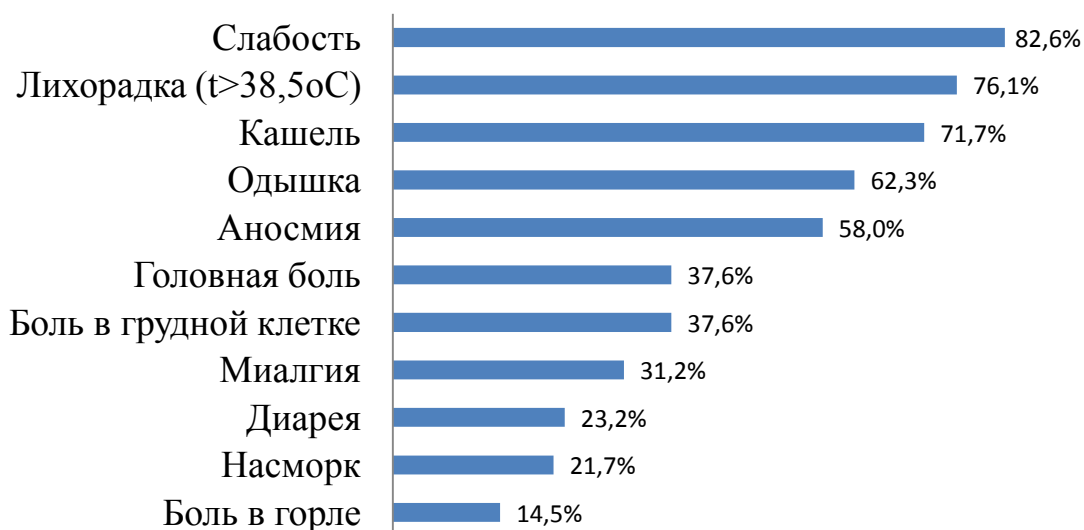


Рисунок 2 — Частота выявления основных клинических симптомов у пациентов в острый период COVID-19, %

Анализ лабораторных данных в острый период заболевания позволил установить, что для пациентов тяжелого течения были характерны лимфопения и моноцитоз ( $p=0,003$  и  $p=0,009$  соответственно). В литературе имеются немногочисленные сведения в отношении уровня моноцитов при COVID-19. В проведенной работе подтверждена взаимосвязь повышения абсолютного значения моноцитов более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  в острый период инфекции с частотой перевода в ОРИТ ( $\text{OR}=20,76$ ; 95% ДИ (7,72; 61,53),  $\chi^2=41,0$ ;  $p=0,001$ ), что позволяет использовать абсолютное число моноцитов для характеристики тяжести течения заболевания.

Интерес вызывала величина индекса Кребса (ИК) у пациентов при поступлении в стационар. Так, у пациентов с тяжелым течением инфекции значение ИК составило 2,5 [1,4; 4,1], что сопровождается повышением риска перевода в ОРИТ в 2,5 раза ( $\text{OR}=3,31$ ; 95% ДИ (1,38–7,94);  $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,006$ ). Нарастание значения ИК повышает риск летального исхода. При значении  $\text{ИК} \geq 3$  риск перевода в ОРИТ увеличивается до 3,5 раза ( $\text{OR}=5,27$ ; 95% ДИ (2,14–13,01);

$\chi^2=12,98$ ;  $p=0,001$ ), а при значении ИК  $\geq 4$  (Ме 4,09 [3,80; 6,04]) риск летального исхода повышается в 9,3 раза (OR=13,18; 95% ДИ (3,45–50,54);  $\chi^2=14,5$ ;  $p=0,001$ ).

Изменение биохимических параметров затрагивало в основном печеночные трансаминазы и С-реактивный белок (СРБ). Повышение аланинаминотрансфераз отмечалось у 72% пациентов, аспартатаминотрансфераз — у 87%, причем чаще — у пациентов тяжелого течения ( $p=0,001$ ), что согласуется с литературными данными. СРБ отражает интенсивность воспалительного процесса. Медиана СРБ у среднетяжелых пациентов — 31 [13,0; 86,0] мг/л, у тяжелых пациентов — 74,5 [34,0; 131,5] мг/л, у умерших — 172,0 [168,0; 380,0] мг/л. Уровень СРБ имел достоверную корреляцию с уровнем D-димера ( $\gamma=0,33$ ;  $p=0,001$ ), фибриногена ( $\gamma=0,40$ ;  $p=0,001$ ) и vWF ( $\gamma=0,23$ ;  $p=0,005$ ), что указывает на взаимосвязь воспаления и гиперкоагуляции.

Получены данные, характеризующие активацию системы гемостаза в острый период COVID-19. Отмечается увеличение уровня D-димера у пациентов с COVID-19, которое коррелирует с тяжестью течения заболевания ( $\gamma=0,27$ ;  $p=0,001$ ), частотой перевода в ОРИТ ( $\gamma=0,34$ ;  $p=0,001$ ) и смертностью ( $\gamma=0,70$ ;  $p=0,001$ ). У тяжелых пациентов медианное значение D-димера выше и составляет 0,7 [0,4; 1,7] мг/л по сравнению со среднетяжелыми пациентами — 0,4 [0,3; 0,8] мг/л ( $p=0,007$ ). Выявлена взаимосвязь между значением D-димера, равным 1,5 мг/л, и летальностью (OR=12,85; 95% ДИ (3,16–52,45);  $\chi^2=14,6$ ;  $p=0,001$ ). Таким образом, при значении D-димера  $\geq 1,5$  мг/л риск летального исхода возрастает в 10 раз. Умершие пациенты имели медианное значение D-димера 1,6 [0,7; 4,9] мг/л. Значение фибриногена в исследовании возрастало пропорционально объему поражения паренхимы легких, по данным КТ ОГК, от 3,87 [3,57; 5,36] г/л при КТ-1 до 7,68 [6,62; 7,94] г/л при КТ-4.

Другие стандартные лабораторные показатели коагуляции — протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — часто остаются нормальными и не являются индикаторами тромботического риска. Удлинение ПТВ и АЧТВ, а также снижение активности

антитромбина III чаще характерно для ДВС-синдрома, ассоциированного с сепсисом, и реже встречается при COVID-19.

В качестве дополнительных маркеров состояния системы гемостаза и дисфункции эндотелия были исследованы протромбогенные факторы (vWF и FVIII:C), физиологические антикоагулянты — протеин С (PrC) и ТМ, а также вазоконстрикторный пептид — ЭТ-1 (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов в группах по тяжести течения заболевания в острый период COVID-19, Ме [Q25; Q75]

| Показатель  | Среднетяжелые пациенты<br>(n=79) | Тяжелые пациенты<br>(n=60) | p              |
|-------------|----------------------------------|----------------------------|----------------|
| PrC, %      | 98,65 [84,65; 110,50]            | 114,7 [96,7; 135,5]        | <b>p=0,002</b> |
| vWF, %      | 262,35 [189,85; 340,85]          | 354,5 [289,8; 441,7]       | <b>p=0,002</b> |
| FVIII:C, %  | 152,75 [117,7; 193,75]           | 203,2 [140,0; 264,0]       | <b>p=0,002</b> |
| ТМ, пг/мл   | 374,22 [291,41; 415,63]          | 377,91 [338,50; 414,84]    | p=0,64         |
| ЭТ-1, пг/мл | 1,74 [1,40; 1,94]                | 1,92 [1,76; 2,25]          | p=0,05         |

Примечание: p — статистическая значимость различий значений между группами, тест Манна–Уитни.

Известно, что vWF как медиатор сосудистого воспаления выступает в качестве прогностического биомаркера сердечно-сосудистых, метаболических и воспалительных заболеваний. Выявлена взаимосвязь vWF в острый период инфекции с тяжестью течения заболевания ( $\gamma=0,43$ ;  $p=0,001$ ), частотой перевода в ОРИТ ( $\gamma=0,71$ ;  $p=0,006$ ) и летальностью ( $\gamma=1,0$ ;  $p=0,021$ ). Значение vWF у умерших пациентов составило 667,8 [533,5; 835,8]% ( $p=0,001$ ), что более чем в 2,5 раза отличалось от значения у пациентов с благоприятным исходом заболевания ( $p=0,001$ ), однако не коррелировало с ССЗ ( $\gamma=0,45$ ;  $p=0,256$ ) и коморбидностью ( $\gamma=0,45$ ;  $p=0,256$ ), что позволило предположить, что повышение активности vWF обусловлено нарушением гемостаза и эндотелиальной дисфункцией, а не наличием сопутствующих заболеваний.

Несмотря на существенное увеличение значения vWF, медианное значение FVIII:C не выходило за границу референсного интервала и составляло 172,8 [133,6; 226,5]%. PrC также находился в пределах референсных значений (Ме 101,6 [91,2; 117,6]%). Значение ТМ было выше референсного интервала (Ме 375,0

[317,58; 415,24] пг/мл), что может быть обусловлено его компенсаторной ролью на фоне гиперкоагуляции, а также развитием эндотелиальной дисфункции. Уровень ЭТ-1 в данной выборке пациентов оказался почти в 2 раза выше верхней границы референсного интервала (1 пг/мл) — Ме 1,80 [1,58; 2,15]. Выявлена корреляция ЭТ-1 с тяжестью заболевания ( $\gamma=0,34$ ;  $p=0,018$ ) и частотой перевода в ОРИТ ( $\gamma=0,48$ ;  $p=0,02$ ), при этом уровень ЭТ-1 не зависел от наличия сопутствующих заболеваний ( $p>0,05$ ).

Тяжесть заболевания в проведенном исследовании не определяла характер течения периода реконвалесценции и риска развития гемодинамических последствий (OR=1,79; 95% ДИ (0,58–5,47);  $\chi^2=1,06$ ;  $p=0,302$ ), что согласуется с литературными данными. При этом активность vWF определяла прогноз. Так, сопряженность значений vWF с развитием гемодинамических нарушений в период реконвалесценции оказалась значимой при делении пациентов по Q25 vWF — 234,3% (OR=3,91; 95% ДИ (1,21–12,67);  $\chi^2=5,14$ ;  $p=0,023$ ) и имела максимальную корреляцию с изучаемыми гемодинамическими параметрами: СИ ( $\gamma= -0,34$ ;  $p=0,012$ ), УИ ( $\gamma= -0,29$ ;  $p=0,030$ ), ИПСС ( $\gamma=0,35$ ;  $p=0,009$ ) и DO2I ( $\gamma=0,35$ ;  $p=0,009$ ), что позволило определить это значение как пороговое для деления пациентов на группы: I группа (n=17) — пациенты с vWF <234,3%; II группа (n=54) — пациенты с vWF  $\geq$ 234,3%.

Средний возраст пациентов во II группе был выше, чем в I группе, и составил  $57,80 \pm 11,23$  года против  $44,40 \pm 11,35$  года ( $p=0,001$ ). Гендерных различий между группами не было ( $p=0,5$ ). Пациенты II группы имели больший объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК — 46% против 28% в I группе ( $p=0,001$ ).

По данным лабораторных исследований, особенности, описанные выше у пациентов с тяжелым течением заболевания в острый период, были характерны и для пациентов II группы. Выявлены лимфопения —  $1,1 [0,8; 1,5] \times 10^9/\text{л}$  и моноцитоз —  $1,2 [0,9; 1,7] \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,001$  и  $p=0,019$  соответственно), значение ИК было статистически значимо выше —  $2,4 [1,4; 3,3]$  ( $p=0,004$ ); печеночные трансаминазы у пациентов II группы были повышены ( $p=0,018$ ); уровень СРБ

составил 56,5 [25,0; 118,0] мг/л в сравнении с I группой — 24,0 [13,0; 38,0] мг/л ( $p=0,011$ ). Показатели гемостаза и эндотелиальной дисфункции представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов в группах по vWF в острый период COVID-19, Me [Q25; Q75]

| Показатели при поступлении в стационар | Контрольная группа (n=24) | I группа (n=17)          | II группа (n=54)         | p              |
|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| D-димер, мг/л                          | 0,1 [0,1; 0,2]            | 0,3* [0,3; 0,4]          | 0,5* [0,3; 0,9]          | <b>p=0,005</b> |
| Фибриноген, г/л                        | 2,81[2,56; 3,10]          | 4,3* [3,7; 4,9]          | 5,3* [4,7; 6,4]          | <b>p=0,001</b> |
| Антитромбин III, %                     | 94,85 [81,40; 106,0]      | 101,0 [96,0; 112,0]      | 107,5 [96,0; 118,0]      | p=0,280        |
| АЧТВ, с                                | 28,3[27,4; 30,3]          | 33,3 [31,2; 35,5]        | 29,1 [26,9; 32,4]        | <b>p=0,006</b> |
| ПТВ, с                                 | 11,6[11,4; 12,0]          | 12,2 [11,8; 12,8]        | 12,6 [12,0; 13,4]        | p=0,263        |
| PrC, %                                 | 114,5 [105,0; 128,0]      | 98,8 [93,7; 115,4]       | 102,7 [91,2; 118,0]      | p=0,588        |
| vWF, %                                 | 89,4 [75,4; 104,0]        | 173,9* [158,2; 202,8]    | 338,6* [289,8; 441,7]    | <b>p=0,001</b> |
| FVIII:C, %                             | 161,0 [152,0; 183,0]      | 121,4*[96,3; 150,3]      | 181,9* [140,0; 238,0]    | <b>p=0,004</b> |
| TM, пг/мл                              | 186,5 [159,5; 209,5]      | 301,56* [253,91; 368,75] | 389,84* [340,63; 449,22] | <b>p=0,001</b> |
| ЭТ-1, пг/мл                            | 0,55[0,21; 0,63]          | 1,62* [1,49; 1,82]       | 1,88* [1,64; 2,25]       | <b>p=0,04</b>  |

Примечания: p — статистическая значимость различий значений между I и II группами; \* — статистическая значимость различий значений в сравнении с контрольной группой (тест Манна–Уитни).

Корреляция между ЭТ-1 и TM у пациентов II группы ( $R=0,36$ ;  $p=0,039$ ), а также между TM и vWF ( $R=0,45$ ;  $p=0,002$ ) и ЭТ-1 и vWF ( $R=0,42$ ;  $p=0,013$ ) в острый период инфекции служит подтверждением активации эндотелия.

Не исключено, что активация эндотелиальных клеток сохраняется и в период реконвалесценции. На сегодняшний день неясно, является ли значение

vWF  $\geq 234,3\%$  причиной прогрессирования заболевания и развития долгосрочных последствий. В работе изучены биоактивные маркеры эндотелиальной дисфункции в период реконвалесценции и представлены результаты, демонстрирующие взаимосвязь повышенных значений vWF в острый период с отдаленными гемодинамическими изменениями. Кроме того, произведена оценка факторов, влияющих на развитие отдаленных последствий.

Через 1,5 месяца после выписки из стационара у пациентов сохранялись следующие клинические проявления (рисунок 3).

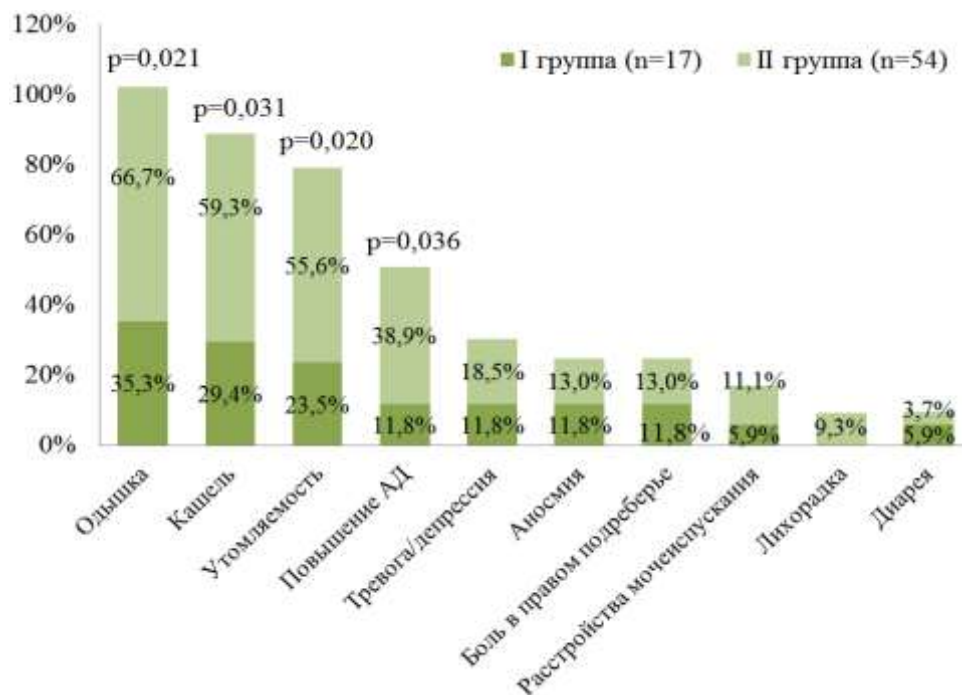


Рисунок 3 — Частота выявления основных клинических симптомов у пациентов в группах по vWF в период реконвалесценции после COVID-19, %

Примечательно, что в I группе объем поражения легочной ткани согласно данным КТ ОГК уменьшился в 8 раз, в то время как во II группе — только в 2,9 раза (рисунок 4), что является свидетельством более медленного восстановления легочной паренхимы у пациентов II группы.



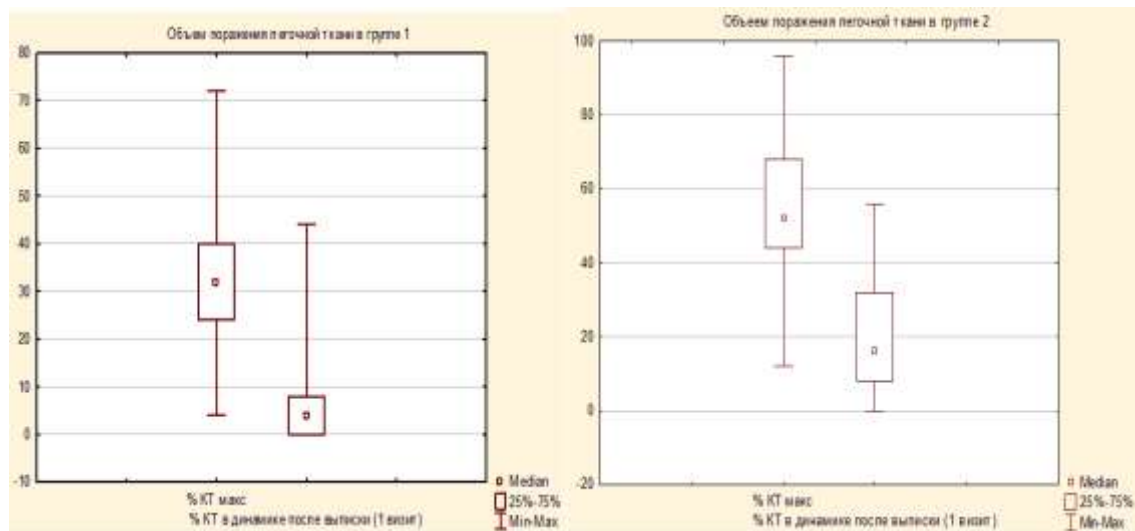


Рисунок 4 — Динамика объема поражения легочной паренхимы у пациентов в группах по vWF в острый период COVID-19 и в период реконвалесценции

Через 1,5 месяца после выписки из стационара при повторном проведении лабораторной диагностики выявлено, что у большинства пациентов показатели общеклинического анализа, биохимические и гемостазиологические маркеры нормализовались в обеих группах. Однако сохранялись изменения со стороны маркеров эндотелиальной дисфункции — vWF, ТМ и ЭТ-1, причем во II группе — статистически значимо выше, чем в I (таблица 3). У 81,5% пациентов II группы значение vWF оставалось повышенным (OR=14,3; 95% ДИ (3,85–53,36);  $\chi^2=19,1$ ;  $p=0,001$ ; Se=80,28%).

Таблица 3 — Сравнение показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов в группах по vWF в период реконвалесценции COVID-19, Me [Q25; Q75]

| Показатель      | I группа (n=17),<br>Me [Q25; Q75] | II группа (n=54),<br>Me [Q25; Q75] | p              |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------|
| D-димер, мг/л   | 0,1 [0,05; 0,1]                   | 0,1 [0,1; 0,2]                     | <b>p=0,009</b> |
| Фибриноген, г/л | 2,7 [2,3; 3,1]                    | 3,0 [2,5; 3,4]                     | p=0,43         |
| АЧТВ, с         | 35,6 [34,0; 38,3]                 | 32,4 [30,2; 34,7]                  | <b>p=0,001</b> |
| ПТВ, с          | 10,6 [10,1; 10,8]                 | 10,7 [10,3; 11,0]                  | p=0,39         |
| PrC, %          | 116,5 [112,2; 122,5]              | 118,5 [97,2; 135,1]                | p=0,85         |

Продолжение таблицы 3

| Показатель  | I группа (n=17),<br>Me [Q25; Q75] | II группа (n=54),<br>Me [Q25; Q75] | p              |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------|
| vWF, %      | 101,0 [86,2; 150,0]               | 216,5 [168,4; 254,3]               | <b>p=0,001</b> |
| VIII-ф, %   | 96,3 [74,0; 117,6]                | 141,8 [116,0; 170,9]               | <b>p=0,001</b> |
| TM, пг/мл   | 448,4 [323,4; 479,7]              | 473,4 [404,7; 540,4]               | p=0,18         |
| ЭТ-1, пг/мл | 1,28 [1,0; 1,43]                  | 1,34 [1,2; 1,66]                   | p=0,09         |

Примечание: p — статистическая значимость различий значений между группами в период реконвалесценции.

Учитывая описанную в литературе тенденцию к развитию отдаленных последствий COVID-19, в том числе тромботического характера, а также понимая роль vWF в первичном гемостазе и развитии эндотелиальной дисфункции, изучена его взаимосвязь с гемодинамическими изменениями в период реконвалесценции. Выявлено, что во II группе пациентов снижен УИ — 34 [24; 45] мл/м<sup>2</sup> против 43 [31; 52] мл/м<sup>2</sup> в I группе (p=0,05), СИ — 2,4 [1,8; 3,1] л/мин/м<sup>2</sup> против 2,8 [2,2; 3,7] л/мин/м<sup>2</sup> в I группе (p=0,04), а также повышен ИПСС — 3389 [2338; 4278] дин×с /см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> во II группе против 2439 [1940; 3443] дин×с /см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> в I группе (p=0,03). В итоге DO2I составил 437 мл/мин/м<sup>2</sup> [307; 560] во II группе, что существенно ниже, чем в I — 533 мл/мин/м<sup>2</sup> [380; 692] (p=0,02). Таким образом, изменения, выявленные в ходе гемодинамического мониторинга, можно рассматривать как этап ранней диагностики развития отдаленных последствий.

С применением таблиц 2×2 рассчитан риск снижения DO2I в период реконвалесценции у пациентов в зависимости от показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции в острый период. Так, значение vWF в острый период выше 234,3% увеличивало атрибутивный риск на 28,5%, относительный риск в — 1,5 раза (OR=3,91; 95% ДИ (1,21–12,67);  $\chi^2=5,14$ ; p=0,023), при этом повышенные значения в острый период остальных изучаемых маркеров не показали достоверной взаимосвязи с гемодинамическими нарушениями.

Методом парной регрессии была подтверждена возможность использования показателя vWF в острый период для прогнозирования недостаточной

оксигенации тканей в период реконвалесценции:  $DO2I=584-0,38 \times vWF$  (%).

Благодаря своевременному определению  $DO2I$  возможна ранняя диагностика заболеваний, связанных с гипоксией и ее последствиями.

Известно, что повышение  $vWF$  может быть обусловлено различными факторами, такими как возраст и сопутствующие заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией. В проведенном исследовании отмечается преобладание сердечно-сосудистой патологии ( $p=0,021$ ) и некардиоваскулярной коморбидности ( $p=0,005$ ) во II группе переболевших. Значение  $vWF$  у пациентов с ССЗ было достоверно выше, чем без ССЗ, и составило  $228,0 [169,45; 255,25]\%$  ( $p=0,001$ ), у коморбидных пациентов оно также было статистически значимо выше и составило  $142,5 [112,0; 170,90]\%$  ( $p=0,001$ ), хотя не выходило за границу референсного интервала. У пациентов старше 55 лет  $vWF$  составлял  $228,1 [169,9; 256,2]\%$  ( $p=0,001$ ). Среди наиболее часто встречающихся при COVID-19 сопутствующих заболеваний именно ССЗ ( $OR=3,06$ ; 95% ДИ (1,01–9,24);  $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,043$ ) и некардиоваскулярная коморбидность ( $OR=3,44$ ; 95% ДИ (1,08–10,95);  $\chi^2=4,64$ ;  $p=0,03$ ) взаимосвязаны со снижением  $DO2I$  в период реконвалесценции. При СД ( $OR=2,57$ ; 95% ДИ (0,66–10,07);  $\chi^2=1,93$ ;  $p=0,16$ ), заболеваниях легких ( $OR=0,64$ ; 95% ДИ (0,14–2,87);  $\chi^2=0,35$ ;  $p=0,56$ ) и ожирении ( $OR=1,9$ ; 95% ДИ (0,64–5,66);  $\chi^2=1,35$ ;  $p=0,25$ ) сопряженности с  $DO2I$  не отмечалось.

Таким образом, избыточное высвобождение  $vWF$  при COVID-19 в сочетании с отягощающими факторами (ССЗ, некардиоваскулярная коморбидность и возраст старше 55 лет) может способствовать развитию гемодинамических нарушений. За внеплановой медицинской помощью в постгоспитальном периоде в течение 1,5 месяцев обратились 15 пациентов (21,1%): 1 — из I группы (5,8%) и 14 — из II (25,9%) ( $p=0,08$ ). Большинство обращались из-за дестабилизации хронической ишемической болезни сердца, гипертонических кризов, нарушения ритма и/или декомпенсации СД, 1 пациентка госпитализирована с инфарктом миокарда, у 1 пациента выявлен тромбоз сосудов нижних конечностей. Встает вопрос о выборе тактики ведения пациентов —

назначения или продления им антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, учитывая, что более чем у 80% пациентов, имевших повышенный уровень vWF в острый период, сохраняется его высокое значение через 1,5 месяца после выписки. Медианное значение vWF в период реконвалесценции — 187,9 [134,4; 244,0]%. Методом логистической регрессии была показана взаимосвязь vWF в период реконвалесценции с DO2I (таблица 4).

Таблица 4 — Отношение шансов и вероятности снижения DO2I при повышении vWF у пациентов в период реконвалесценции COVID-19

| Значение    | P+   | OR (95% ДИ)         | Bi            | B0            | $\chi^2$ | p    |
|-------------|------|---------------------|---------------|---------------|----------|------|
| vWF >187,9% | 0,77 | 3,39<br>(1,06–10,9) | 1,22, p=0,049 | 0,57, p=0,043 | 4,6      | 0,03 |

Примечания: OR — отношение шансов, P+ — вероятность снижения DO2I; Bi — коэффициент регрессии независимого фактора «риска» i; B0 — свободный член в уравнении регрессии;  $\chi^2$  — критерий Пирсона; p — уровень статистической значимости уравнения регрессии.

Таким образом, vWF может служить не только прогностическим, но и диагностическим маркером недостаточной доставки кислорода к тканям в период реконвалесценции и критерием необходимости коррекции проводимой терапии. Эндотелиальная дисфункция зачастую предшествует клиническим проявлениям заболевания, поэтому контроль функционального состояния эндотелия путем изучения его биохимических маркеров является примером ранней диагностики нарушений.

## ВЫВОДЫ

1. В острый период COVID-19 65,5% пациентов составили когорту трудоспособных граждан со среднетяжелым течением болезни в 56,8% случаев и тяжелым — в 43,2%. Преобладающими симптомами заболевания были кашель, слабость, гипертермия, одышка, anosmia и головная боль. В период реконвалесценции отмечалось сохранение одышки, кашля, утомляемости и нестабильности артериального давления. Среди сопутствующих заболеваний ведущее место занимали артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет.

2. В острый период заболевания, наиболее выраженные изменения

наблюдаются со стороны системы гемостаза: активация гиперкоагуляционного звена (повышение уровней D-димера и фибриногена) параллельно с формированием эндотелиальной дисфункции (повышение уровней vWF, ТМ и ЭТ-1). В период реконвалесценции отмечается нормализация всех показателей системы гемостаза за исключением vWF, ЭТ-1 и ТМ. Выявлена взаимосвязь значения vWF в острый период и в период реконвалесценции со снижением индекса доставки кислорода к тканям в период реконвалесценции.

3. Значимые факторы риска гемодинамических нарушений в период реконвалесценции — некардиоваскулярная коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания и возраст старше 55 лет; среди лабораторных маркеров — vWF.

4. Повышение уровня vWF в острый период выше 234,3% может служить прогностическим маркером развития гемодинамических нарушений в период реконвалесценции. Сохранение повышенного уровня vWF в период реконвалесценции выше 187,9% требует более углубленного наблюдения за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с COVID-19 необходимо проведение углубленного мониторинга состояния системы гемостаза. Помимо определения уровня D-димера, АЧТВ и фибриногена необходимо определять значение vWF в острый период заболевания и через 1,5 месяца после выздоровления при условии повышения его значения в острый период выше 234,3%.

2. При определении патологических пороговых значений vWF в острый период COVID-19 необходимо использовать формулу  $DO2I = 584 - 0,38 \times vWF$  (%) для прогнозирования гемодинамических нарушений в период реконвалесценции.

3. При определении порогового значения vWF выше 187,9% в период реконвалесценции сохраняется риск гемодинамических и тромботических нарушений, что требует принятия решения о целесообразности продления антикоагулянтной терапии (Патент Российской Федерации на изобретение № 2770356 «Способ выбора тактики ведения пациентов после перенесенной

коронавирусной инфекции COVID-19 с целью профилактики отдаленных тромботических осложнений»).

4. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, некардиоваскулярной коморбидностью или в возрасте старше 55 лет необходим контроль состояния системы гемостаза и гемодинамики в период реконвалесценции.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективами дальнейшей разработки темы являются продолжение поиска наиболее ранних маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19; определение роли ЭТ-1 и ТМ в поддержании изменений со стороны сердечно-сосудистой системы; изучение корреляционных взаимосвязей между звеньями патогенеза и клиническим течением периода реконвалесценции у пациентов, перенесших COVID-19; поиск способов медикаментозной профилактики и коррекции выявленных изменений с целью предупреждения развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. COVID-19 и сахарный диабет: особенности нарушений гемокоагуляции и метаболизма при сочетанной патологии / Д. В. Беликина, Т. А. Некрасова, Е. С. Некаева [и др.] // Медицинский альманах. – 2021. – №4. – С. 27–33.

2. COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений / Д. В. Беликина, Т. А. Некрасова, Е. С. Некаева [и др.] // Медицинский альманах. – 2021. – №2. – С. 33–40.

3. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений / Д. В. Беликина, Е. С. Малышева, Е. С. Некаева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, №5. – С. 6–18.

4. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста / Е. С. Некаева, А. Е. Большакова, Е. С. Малышева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, №4. – С. 16–26.

5. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и

гемореологических нарушений у пациентов с COVID-19 / Е. С. Некаева, А. Е. Большакова, Е. С. Малышева [и др.] // **Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал.** – 2021. – №6. – С. 1–9. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31221>.

6. Причины брадикардии при COVID-19: цитокиновый шторм или противовоспалительная терапия? / Е. В. Жарикова, Э. А. Куклина, Е. С. Некаева [и др.] // **Трудный пациент.** – 2021. – Т. 19, №7. – С. 35–39.

7. Оценка клинических симптомов и качества жизни у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М. Ю. Милютина, Н. А. Любавина, Е. С. Некаева [и др.] // **Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию акад. И. Н. Блохиной (Н. Новгород, 26–27 апреля 2021 г.) / под ред. Н. Н. Зайцевой.** – Н. Новгород : Медиаль, 2021. – С. 65–69.

8. Оценка напряженности специфического гуморального иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции в динамике до 150 дня от дня манифестации болезни / Н. А. Любавина, М. Ю. Милютина, Е. С. Некаева [и др.] // **Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию акад. И. Н. Блохиной (Нижний Новгород, 26–27 апреля 2021 г.) / под ред. Н. Н. Зайцевой.** – Н. Новгород : Медиаль, 2021. – С. 61–65.

9. Persistent symptoms and quality of life after novel coronavirus infection (COVID-19) [International ERS congress «Clinical features and challenges of COVID-19». Virtual congress, session 83 «Prediction of exacerbations in patients with COPD» (5-7 Sept. 2021)] / N. Lyubavina, M. Milyutina, E. Nekaeva [et al.] // **The European respiratory journal.** – 2021. – Vol. 58. – Suppl. 65. – PA296. – URL: [https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl\\_65/PA296](https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/PA296).

10. Патент № 2770356 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, A61B 5/00, A61P 31/14, A61K 31/166. №2021125975. Способ выбора тактики ведения пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 с целью профилактики отдаленных тромботических осложнений: № 2021125975: заявл. 02.09.2021 : опубл. 15.04.2022 / Некаева Е. С., Большакова А. Е., Преснякова М. В., Малышева Е. С., Галова Е. А. ; заявитель ФГБОУ ВО

«ПИМУ» Минздрава России. – 9 с. – URL: [https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2770356&TypeFile=html](https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2770356&TypeFile=html).

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DO<sub>2</sub>I — индекс доставки кислорода к тканям

FVIII:C — концентрация (активность) фактора свертывания крови VIII

OR — отношения шансов

PrC — протеин C

Se — чувствительность

TM — тромбомодулин

vWF — фактор фон Виллебранда

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ДИ — доверительный интервал

ИК — индекс Кребса

ИПСС - индекс периферического сосудистого сопротивления

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки

ПТВ – протромбиновое время

СД — сахарный диабет

СИ — сердечный индекс

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

УИ — ударный индекс

ЭТ-1 — эндотелин-1