

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ COVID-19

Глушков Н. И., Пузряк П. Д., Звягинцева А. Н., Панасюк Э. И.,
Иванов М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Звягинцева Анастасия Николаевна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им.
И. И. Мечникова» Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: a_g_u_r_b_a_s_h@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.05.2023
и принята к печати 19.09.2023.

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция демонстрирует в ряде случаев нестандартные клинические проявления, неотъемлемой характеристикой которых остается склонность к тромботическим и геморрагическим осложнениям. **Цель.** Изучить предрасполагающие факторы развития тромботических и геморрагических осложнений у больных COVID-19. **Материалы и методы.** В основу работы легли наблюдения за 403 больными, находившимися в стационаре по поводу пневмонии вирусной этиологии (COVID-19). Проспективно проанализированы особенности течения заболевания, нюансы коморбидной патологии, маркеры воспаления и коагуляции в основной группе (75 человек), в которой регистрировались тромботические и геморрагические осложнения в сравнении с контролем (328 пациентов), где такого рода последствий не выявлено. **Результаты.** Не было выявлено достоверных различий между группами в отношении возраста и пола. В основной группе регистрировалось большее количество пациентов с избыточной массой тела в сравнении с контролем. Уровни СРБ, ферритина, D-димера у больных, не имеющих осложнений, достоверно реже выходили за пределы референсных значений. Среди осложнений регистрировались спонтанные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения, острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и венозные тромбозы. **Заключение.** У пациентов с тромботическими и геморрагическими осложнениями COVID-19 увеличивается уровень маркеров воспалительного процесса (СРБ, ферритин). Указанные негативные последствия наиболее характерны для лиц с хронической болезнью почек, тяжелым течением артериальной гипертензии, ХОБЛ и генерализованным атеросклеротическим процессом (перенесенный инфаркт миокарда, инсульт).

Ключевые слова: венозные тромбозы, новая коронавирусная инфекция, тромботические и геморрагические осложнения, COVID-19.

Для цитирования: Глушков Н.И., Пузряк П.Д., Звягинцева А.Н. и др. Тромботические и геморрагические осложнения при COVID-19. Трансляционная медицина. 2023;10(6):472-483. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-472-483. EDN: EQOFBI

THROMBOTIC AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN COVID-19

Nikolay I. Glushkov, Petr D. Puzdryak, Anastasia N. Zvyagintseva,
Eleonora I. Panasyuk, Michael A. Ivanov

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia N. Zvyagintseva,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russia,
191015.
E-mail: a_g_u_r_b_a_s_h@mail.ru

Received 25 May 2023; accepted
19 September 2023.

Abstract

Background. In some cases, a new coronavirus infection demonstrates non-standard clinical manifestations, an integral characteristic of which is a tendency to thrombotic and hemorrhagic complication. **Objective.** To study the predisposing factors for the development of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with COVID-19. **Design and methods.** The work was based on observations of 403 patients who were hospitalized for pneumonia of viral etiology (COVID-19). The features of comorbid pathology, markers of inflammation and coagulation, characteristics of the identified complications in the main group (75 people who had thrombotic and hemorrhagic complications) were prospectively collected in comparison with the control (328 patients), where no such consequences were detected. **Results.** There were no significant differences between the groups in terms of age and gender. In the main group, a large number of overweight patients were registered in comparison with the control. The levels of CRP, ferritin, and D-dimer in patients with complications significantly exceeded the reference values more often. Among the complications, spontaneous hematomas, gastrointestinal bleeding, acute cerebral circulatory disorders, acute myocardial infarction and venous thromboembolic complications were recorded. **Conclusion.** In patients with thrombotic and hemorrhagic complications of COVID-19, the level of markers of the inflammatory process (CRP, ferritin) increases. These negative consequences are most characteristic for patients with chronic kidney disease, severe hypertension, COPD and generalized atherosclerotic process (myocardial infarction, stroke).

Key words: COVID-19, new coronavirus infection, thrombotic and hemorrhagic complications, venous thromboembolic complications.

For citation: Glushkov NI, Puzdryak PD, Zvyagintseva AN, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in COVID-19. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(6):472-483 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-472-483. EDN: EQOFBI

Список сокращений: АГ II–III степени — артериальная гипертензия II–III степени, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ДН — дыхательная недостаточность, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, КТ — компьютерная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового

кровообращения, ПАТ — периферический артериальный тромбоз, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение

Новая коронавирусная инфекция демонстрирует в ряде случаев нестандартные клинические проявления, неотъемлемой характеристикой которых остается склонность к тромботическим и геморрагическим осложнениям [1]. Генез вышеназванных неблагоприятных последствий COVID-19 остается неясным, а характеристики тромбогеморрагических последствий отличаются от сепсис-индуцированных изменений, классического ДВС-синдрома и тромботической микроангиопатии [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение предрасполагающих факторов развития тромботических и геморрагических осложнений у больных COVID-19.

Материалы и методы

В основу работы легли наблюдения за 403 больными, находившимися на стационарном лечении по поводу пневмонии вирусной этиологии (COVID-19). Проспективно проанализированы особенности течения заболевания в основной группе (75 человек), в которой регистрировались тромботические и геморрагические осложнения в сравнении с контролем (328 пациентов), где такого рода последствий не выявлено. Оценивались метаболические нарушения, особенности поражения легких по данным КТ, коморбидная патология, маркеры воспаления и коагуляции, результаты оказания помощи, особенности развития тромботических событий и геморрагий.

Критерии включения: госпитализация с диагнозом «COVID-19- ассоциированная пневмония»; среднетяжелое и тяжелое течение. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, необходимость в использовании антиагрегантной терапии.

Первичной конечной точкой явилась регистрация двух видов осложнений — кровотечение (кровотечение) и тромбоз венозных или артериальных сосудов.

Срок наблюдения за пациентами составил 2 месяца (60 дней) от первого дня болезни.

Низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах были назначены всем госпитализированным пациентам с момента поступления и до выписки из стационара (при отсутствии высокого риска кровотечений).

При наличии показаний (среднетяжелая и тяжелая формы COVID-19, пневмония с дыхательной недостаточностью, признаки цитокинового шторма) пациентам назначались глюкокортико-

стероиды (метилпреднизолон или дексаметазон) в необходимых дозировках.

Диагностика хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) осуществлялась при помощи опросника (Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005), где при наборе 17 и более баллов диагноз ХОБЛ вероятен.

Артериальная гипертензия анализировалась по рекомендациям международной классификации (ACC/АНА Hypertension Guidelines, 2017).

Диагноз «постинфарктный кардиосклероз» (ПИКС) устанавливался при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и наличии рубцовых изменений на ЭКГ.

Диагноз сахарного диабета ставился в случае уровня гликированного гемоглобина более 6,5 % или при получении пациентом соответствующего лечения.

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) ставился на основе рекомендаций KDIGO (2013).

Расчет индекса массы тела был произведен по формуле: масса тела человека (в килограммах) делится на рост (в квадрате) человека (в метрах). В соответствии с рекомендациями ВОЗ результаты интерпретировались так: 18,5–25 — нормальная масса тела, от 25 — предожирение/ожирение.

Степень тяжести дыхательной недостаточности определялась по парциальному давлению кислорода (PaO_2 , мм рт. ст.) и сатурации (SaO_2 , %).

Референсные значения: уровень СРБ в норме составляет 0–5 мг/л, ферритин для мужчин старше 15 лет в норме составляет от 20 до 250 мкг/л, для женщин — от 10 до 120 мкг/л, референсные значения для D-димера: 0–0,55 мкг FEU/мл.

Более высокая встречаемость сопутствующих патологий в группе с осложненным течением может указывать на возможную роль данных состояний в подобном развитии заболевания (табл. 1).

Статистика. Статистическую обработку проводили с использованием программы StatTech v. 2.5.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-кри-

Таблица 1. Течение COVID-19 у больных с коморбидными состояниями

Table 1. The course of COVID-19 in patients with comorbid conditions

Коморбидные состояния/ Comorbid states	Пациенты, перенесшие COVID-19 без осложнений/Patients who underwent COVID-19 without complications	Пациенты, перенесшие COVID-19 с осложнениями/ COVID-19 patients with complications	p
ХОБЛ, n (%) / COPD, n (%)	4 (1,2)	8 (10,7)	p < 0,05
Артериальная гипертензия II–III степени, n (%) / Arterial hypertension of II–III stage, n (%)	60 (18,3)	54 (72,0)	p < 0,001
ПИКС, n (%) / PICS, n (%)	4 (1,2)	8 (10,7)	p < 0,05
Сахарный диабет II типа, n (%) / DM-2, n (%)	43 (13,1)	21 (28,0)	p < 0,05
ОНМК в анамнезе, n (%) / Stroke in anamnesis, n (%)	14 (4,3)	12 (16,0)	p < 0,05
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	32 (9,8)	28 (37,3)	p < 0,001
ХБП, n (%) / CKD, n (%)	12 (3,7)	28 (37,3)	p < 0,001

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note: COPD — chronic obstructive pulmonary disease; PICS — postinfarction cardiosclerosis; CKD — chronic kidney disease.

терия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Результаты

Не было выявлено достоверных различий между группами в отношении возраста и пола. Более частая встречаемость сопутствующих болезней в группе с осложненным течением может указывать на возможную роль данных состояний в подобном развитии заболевания.

Ожидается в основной группе регистрировалось большее количество пациентов с избыточной массой тела в сравнении с контролем (37,3 % vs 9,8 % соответственно; p < 0,001).

Оправдан интерес исследователей к влиянию результатов КТ (компьютерная томография) легких на развитие осложнений COVID-19. В контрольной группе достоверно чаще встречались минимальные изменения по итогам упомянутой диагностики (КТ-1: 36,9 % vs 17,3 % соответственно; p < 0,05; рис. 1).

Ряд коморбидных состояний не могут не сказываться на развитии тромботических и гемор-

рагических осложнений: в выполненном исследовании в группе пациентов с осложнениями достоверно чаще регистрировался сахарный диабет, в том числе в стадии декомпенсации (38,0 % vs 13,1 % соответственно; p < 0,05); а также ПИКС (10,7 % vs 1,2 % соответственно; p < 0,05). Артериальная гипертензия II–III степени у пациентов без осложнений встречалась в 18,3 % случаев, а у лиц с осложнениями — в 72,0 % случаев, ХБП была зарегистрирована в 3,7 % у больных, перенесших COVID-19 без осложнений, а у пациентов с осложнениями — в 37,3 % случаев (p < 0,05).

Обращает на себя внимание значительная частота дыхательной недостаточности (ДН) I–II степени у наблюдавшихся лиц (с дыхательной недостаточностью столкнулись 129 пациентов: 1 степень ДН — 82,9 % среди всех пациентов, 2 степень ДН — 14,7 % среди всех пациентов, 3 степень ДН — 2,4 % пациентов. Среди них у 35,7 % (46 человек) выявлены осложнения COVID-19: ДН 1 степени — 73,9 % (34 человека), ДН 2 степени — 19,6 % (9 человек), ДН 3 степени — 6,5 % (3 человека). Без ДН упомянутые осложнения были зарегистрированы у 29 человек (p = 0,002).

Следует отметить, что наиболее высокая вероятность тромботических и геморрагических осложнений отмечена у больных с ХБП, артери-

альной гипертензией II–III степени, ХОБЛ, ПИКС и ОНМК в анамнезе (ОШ 15,688; 11,486; 9,672; 9,672; 4,272 соответственно; рис. 2).

Уровень СРБ у пациентов, не имеющих тромботических и геморрагических осложнений, выхо-

дил за пределы референсных значений в 62 % случаев и, в среднем, равнялся 20,8 мг/л. У больных с неосложненным течением COVID-19 уровень СРБ был повышен в 81,3 % случаев и, в среднем, был равен 94,4 мг/л ($p < 0,05$) (табл. 2).

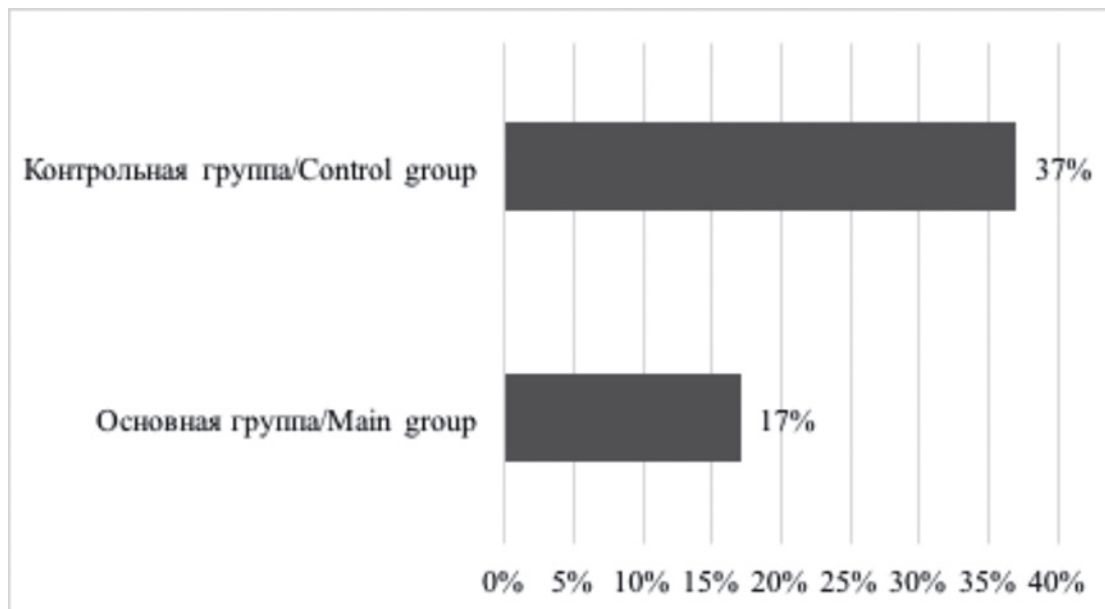


Рис. 1. Встречаемость изменений в легких КТ-1 в клинических группах

Figure 1. The incidence of changes in the lungs CT-1 in clinical groups

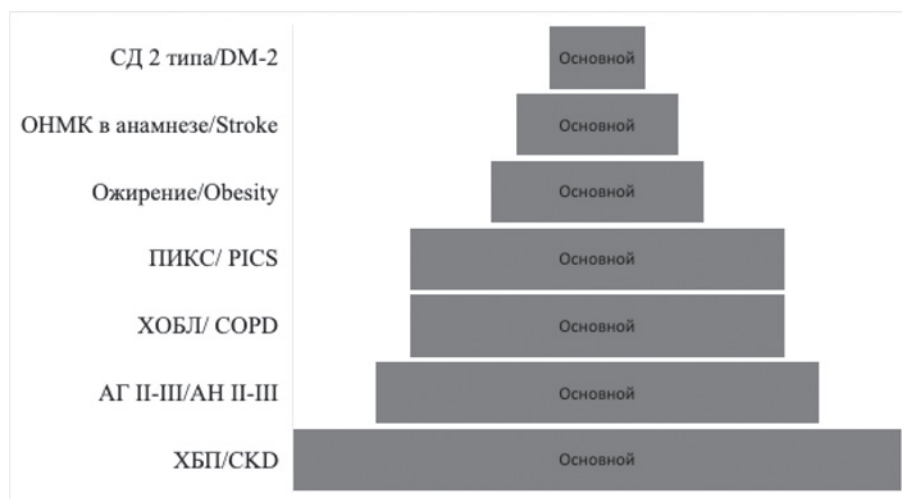


Рис. 2. Вероятность осложненного течения коронавирусной инфекции в зависимости от значения отношения шансов

Примечание: СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, АГ II–III степени — артериальная гипертензия II–III степени. По оси абсцисс представлено отношение шансов.

Figure 2. The probability of a complicated course of coronavirus infection, depending on the value of the odds ratio

Note: DM-2 — type 2 diabetes mellitus, AH II–III — grade II–III hypertension. The x-axis represents the odds ratio.

Таблица 2. Частота превышения референсных значений и средний уровень С-реактивного белка у лиц с осложнениями и без них

Table 2. Frequency of exceeding the reference values and the average level C-reactive protein in individuals with and without complications

Уровень СРБ/ C-reactive protein level	Пациенты, перенесшие COVID-19 без осложнений/ Patients who underwent COVID-19 without complications	Пациенты, перенесшие COVID-19 с осложнениями/ COVID-19 patients with complications	p
Частота повышения СРБ/ Frequency of CRP increase	62 %	81,3 %	p < 0,05
Средний уровень СРБ/ Average CRP level	20,8 мг/л/mg/l	94,4 мг/л/mg/l	p < 0,05

Таблица 3. Частота превышения референсных значений и средний уровень ферритина у лиц с осложнениями и без них

Table 3. Frequency of exceeding the reference values and the average level ferritin in individuals with and without complications

Уровень ферритина/ Ferritin level	Пациенты, перенесшие COVID-19 без осложнений/ Patients who underwent COVID-19 without complications	Пациенты, перенесшие COVID-19 с осложнениями/ COVID-19 patients with complications	p
Частота повышения ферритина/ Frequency of ferritin increase	59 %	87 %	p < 0,001
Средний уровень ферритина/ Average ferritin level	284 мкг/л/mcg/l	544 мкг/л/mcg/l	p < 0,05

Уровень ферритина у пациентов без тромботических и геморрагических осложнений повышался в 59 % случаев и, в среднем, был равен 284 мкг/л, а у лиц с осложнениями данный показатель в 87 % случаев выходил за пределы референсных значений и, в среднем, был равен 544 мкг/л (p < 0,05) (табл. 3).

Более высокий уровень острофазных белков в группе с осложненным течением может указывать на роль воспаления в подобном развитии патологического процесса.

Д-димер выходил за пределы референсных значений у пациентов без тромботических и геморрагических осложнений в 29 % случаев и, в среднем, равнялся 0,34 мкг/мл, а у больных с осложнениями повышение Д-димера наблюдалось в 75 % случаев и, в среднем, было равно 0,82 мкг/мл (p < 0,05) (табл. 4).

Среди пациентов основной группы частота различных тромботических и геморрагических осложнений не была одинакова: чаще других регистрировались спонтанные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и венозные тромбоэмболические осложнения (рис. 3).

Локализация спонтанных гематом также различалась: забрюшинные, на уровне грудной и передней брюшной стенки, конечностей. (рис. 4, 5).

Желудочно-кишечные кровотечения возникали на фоне острых язв и эрозий проксимальных сегментов пищеварительного тракта.

Инфаркт миокарда, инсульт и периферический артериальный тромбоз характеризовались высокой летальностью (12,5 %, 16,7 % и 16,7 % соответственно), но максимальное количество неу-

довлетворительных исходов наблюдалось на фоне венозных тромбозмболических осложнений (25,0 % — ВТЭО). На втором месте по частоте отмечались летальные исходы на фоне ЖКК (20,8 %). Чуть реже негативные последствия наблюдались при мезентериальном тромбозе (12,3 %; рис. 6). При этом особенно примечателен тот факт, что

если на фоне ВТЭО погибал каждый четвертый пациент, то при отсутствии тромботических и геморрагических осложнений отмечалась нулевая летальность.

В ряде наблюдений первоначально развивались геморрагические осложнения, а потом регистрировались тромбозы (и наоборот; рис. 7).

Таблица 4. Частота превышения референсных значений и средний уровень D-димера у лиц с осложнениями и без них

Table 4. Frequency of exceeding the reference values and the average level D-dimer in individuals with and without complications

Уровень D-димера/ D-dimer level	Пациенты, перенесшие COVID-19 без осложнений/ Patients who underwent COVID-19 without complications	Пациенты, перенесшие COVID-19 с осложнениями/ COVID-19 patients with complications	p
Частота повышения D-димера/ D-dimer boost frequency	29 %	75 %	p < 0,001
Средний уровень D-димера/ Middle level D-dimer	0,34 мкг/мл/mcg/ml	0,82 мкг/мл/mcg/ml	p < 0,05

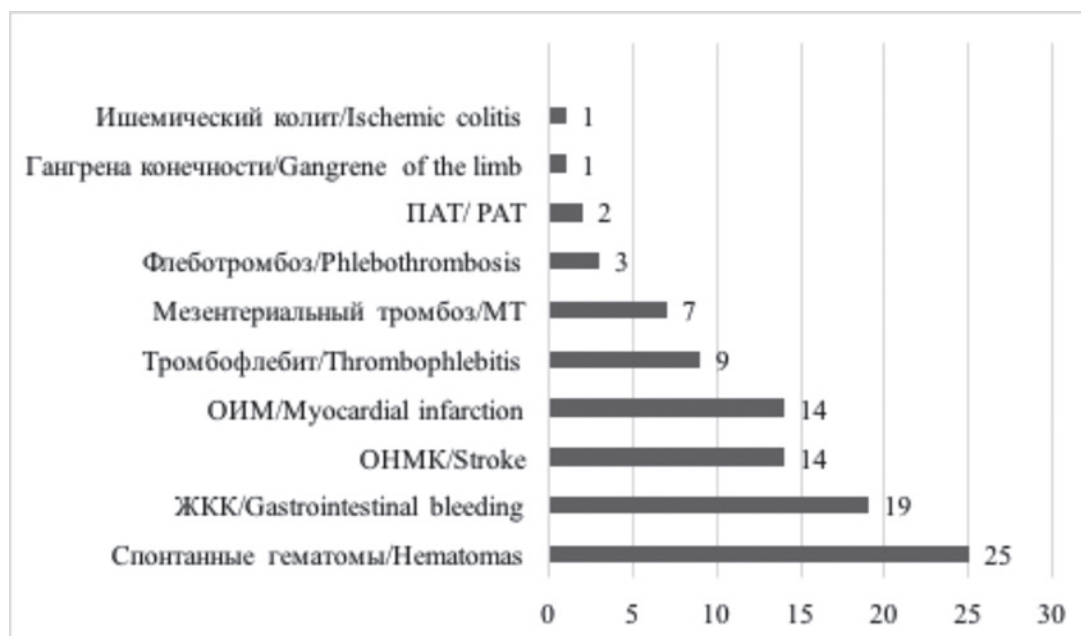


Рис. 3. Частота тромботических и геморрагических осложнений

Примечание: ПАТ — периферический артериальный тромбоз, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение. По оси абсцисс — количество пациентов с тромботическими и геморрагическими осложнениями.

Figure 3. Frequency of thrombotic and hemorrhagic complications

Note: PAT — peripheral arterial thrombosis, MT — mesenteric thrombosis. The x-axis represents the number of patients with thrombotic and hemorrhagic complications.



Рис. 4. Спонтанная гематома правого бедра и голени

Figure 4. Spontaneous hematoma of the right thigh and lower leg

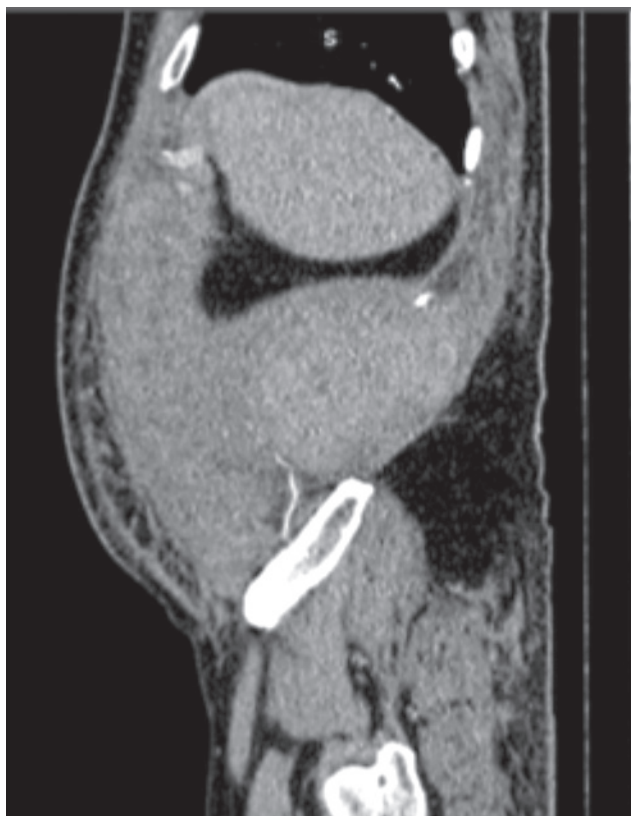


Рис. 5. Компьютерная томография: спонтанная гематома на уровне мышц передней брюшной стенки

Figure 5. Computed tomography: spontaneous hematoma at the level of the muscles of the anterior abdominal wall

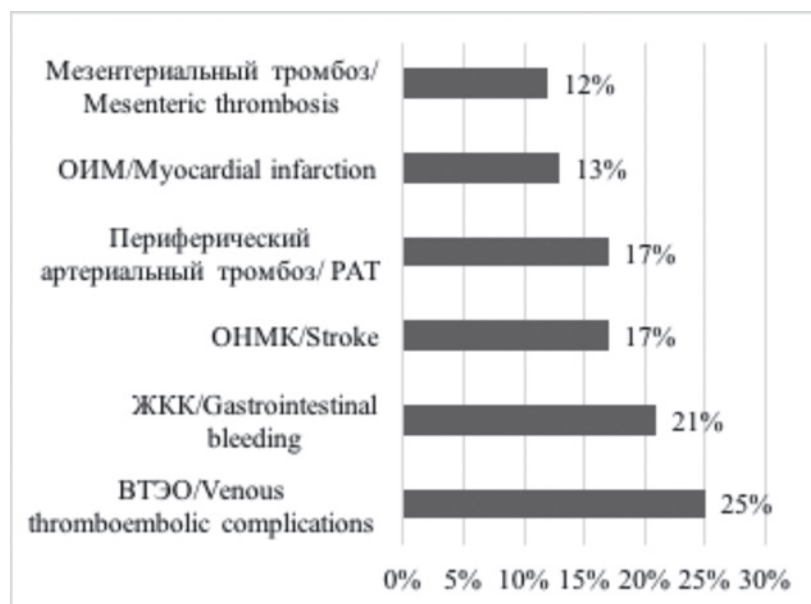


Рис. 6. Частота и причины летальных исходов у больных с осложненным течением новой коронавирусной инфекции

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения.

Figure 6. Frequency and causes of death in patients with complicated course of a new coronavirus infection



Рис. 7. Спонтанная гематома бедра и голени с последующим развитием периферического артериального тромбоза

Figure 7. Spontaneous hematoma of the thigh and lower leg with subsequent development of peripheral arterial thrombosis

Обсуждение

Гендерные особенности сказываются на частоте тромботических событий [3]. Женский пол характеризуется гормонально обусловленным механизмом иммуномодуляции, что приводит к сни-

жению числа негативных последствий COVID-19 [4]. Тяжесть течения коронавирусной инфекции и высокая вероятность развития осложнений характерна для лиц мужского пола [5]. По итогам выполненного исследования не было отмечено

гендерных различий между группами: и в основной группе, и в контроле женщины составили 54 % анализируемых больных.

Возрастные особенности также накладывают отпечаток на характер течения коронавирусной инфекции: большая часть больных с артериальными тромбозами — это пожилые люди. Данное обстоятельство связано с возрастанием концентрации факторов коагуляции у лиц пожилого и старческого возраста (это касается фибриногена, фактора фон Виллебранда) [6]. В выполненном исследовании лица пожилого и старческого возраста составляли 53 % и 64 % в контроле и в основной группе соответственно ($p > 0,05$).

Ожирение традиционно рассматривается как фактор риска тромботических неблагоприятных кардиоваскулярных событий [2]. Влияние массы тела на вероятность развития вышеуказанных негативных последствий COVID-19 обусловлено выбросом провоспалительных цитокинов на фоне хронизации воспалительного процесса у пациентов с ожирением, что объясняет сроки развития тромботических осложнений у лиц с коронавирусной инфекцией [7]. В вышеуказанном исследовании наличие ожирения также ассоциировалось с осложненным течением COVID-19. При этом тромботические осложнения чаще встречались у лиц с высокой массой тела и на фоне абдоминального ожирения.

Тяжесть течения коронавирусной инфекции влияет на вероятность развития микротромбов по причине активации тромбоцитов [8]. Доказана также роль нейтрофилов в процессе тромбообразования на фоне воспалительного процесса, а также эффективность фибринолитиков в случае тромботических осложнений COVID-19 [9]. В то же время известно влияние нейтрофилов на повреждение эндотелия при воздействии вирусного патогена, что приводит к развитию кровотечений, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 [1]. Осуществленное исследование также показало увеличение частоты тромботических и геморрагических осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19; вариант поражения легких КТ-1 достоверно чаще встречается в контроле.

Для сахарного диабета характерно нарушение артериального кровообращения. Данное обстоятельство во многом связано с изменением вязкости крови [10]. Повышение вязкости и соответствующее повреждение кровотока влияет на частоту тромботических осложнений и ишемических последствий [11]. Выполненное исследование показало, что сахарный диабет как в компенсированном, так и в декомпенсированном вариантах может су-

ществленным образом влиять на частоту тромботических и геморрагических осложнений.

Другие коморбидные состояния также сказываются на течении коронавирусной инфекции. Это в полной мере касается ишемической болезни сердца и последствий перенесенного инфаркта миокарда, потенцирующих негативные последствия COVID-19 [12]. Механизм влияния указанных патологических состояний связан с эндотелиальной дисфункцией на фоне генерализованного атеросклероза и компонентов метаболического синдрома, в том числе дислипидемии. Поскольку SARS-CoV-2 влияет на эндотелий, то больные с эндотелиопатией более чувствительны к воздействию коронавирусной инфекции, что реализуется в виде неблагоприятных кардиоваскулярных событий тромботического плана [13]. В осуществленном исследовании у больных основной группы достоверно чаще регистрировался ПИКС.

По данным литературы, пациенты с артериальной гипертензией значительно чаще страдают от различных осложнений, включая дыхательную недостаточность (60,8 % против 39,5 %), сердечную недостаточность (9,9 % против 3,1 %), острую почечную недостаточность (25,3 % против 7,3 %), пневмонию (90,6 % против 86 %), сепсис (14,7 % против 7,5 %) и кровотечения (3,6 % против 1,6 %). Летальность при этом составляет 29,6 % у больных с сопутствующей артериальной гипертензией и 11,3 % без артериальной гипертензии ($p < 0,001$) [14]. В настоящем исследовании пациенты с артериальной гипертензией достоверно чаще сталкивались с осложненным течением (18,3 % vs 72,0 %, $p < 0,001$).

Чем тяжелее протекает COVID-19, тем выше риск поражения почек, что ухудшает прогноз. SARS-CoV-2 вызывает острое повреждение почек; патогенез неизвестен, но исследователи полагают, что коронавирусная инфекция прямо или косвенно влияет на почки [15]. Эти данные соответствуют результатам настоящего исследования, согласно которым осложненное течение коронавирусной инфекции достоверно чаще регистрировалось на фоне хронической болезни почек ($p < 0,001$).

Пациенты с ХОБЛ подвержены более высокому риску тяжелого течения COVID-19 по сравнению с лицами без ХОБЛ [16]. В выполненном исследовании у пациентов с ХОБЛ осложнения регистрировались достоверно чаще, чем без упомянутого заболевания (10,7 vs 1,2 соответственно, $p < 0,05$).

Свойственная коронавирусной инфекции коагулопатия воспалительного генеза, характеризующаяся увеличением уровня фибриногена и СРБ, сочетается с повышением уровня D-димера и так

называемым аномальным фибринолизом, что отличает COVID-19 от неспецифических септических процессов [17]. В свою очередь, гиперкоагуляция с повышением уровня маркеров воспаления и прокоагулянтных факторов повреждает эндогенную фибринолитическую систему и влияет на активность тромбоцитов, что отражается на частоте геморрагических событий [18]. Осуществленное исследование продемонстрировало достоверные различия между анализируемыми группами в отношении маркеров воспаления (СРБ, ферритин) и показателей тромбообразования (D-димер).

Вовлечение в тромботический процесс различных сосудистых бассейнов следует отнести к индивидуальным региональным различиям в артериальной и венозной тромбогенности [19].

Выводы

У пациентов с тромботическими и геморрагическими осложнениями COVID-19 увеличивается уровень маркеров воспалительного процесса (СРБ, ферритин).

Указанные негативные последствия наиболее характерны для лиц с хронической болезнью почек, тяжелым течением артериальной гипертензии, ХОБЛ и генерализованным атеросклеротическим процессом (перенесенный инфаркт миокарда, ОНМК).

Ограничением настоящего исследования следует считать отсутствие информации об отдаленных последствиях у анализируемых пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Narasaraaju T, Tang BM, Herrmann M, et al. Neutrophilia and NETopathy as Key Pathologic Drivers of Progressive Lung Impairment in Patients With COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020;11:870. DOI: 10.3389/fphar.2020.00870.
2. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, et al. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med*. 2020;2020:7590207. DOI: 10.1155/2020/7590207.
3. Glushkov NI, Ivanov MA, Bondarenko PB, et al. Gender features of peripheral atherosclerosis: the role of metabolic groups. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina = Preventive and clinical medicine*. 2018; 66(1):57–64. In Russian [Глушков Н.И., Иванов М.А., Бондаренко П.Б. и др. Гендерные особенности периферического атеросклероза: роль метаболических нарушений]. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018; 66(1):57–64].
4. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 8(Suppl 3):49–59. DOI: 10.4137/CMC.S17068.
5. Meng Y, Wu P, Lu W, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog*. 2020; 16(4):e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520.
6. Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age — a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40(6):621–33. DOI: 10.1055/s-0034-13846316.
7. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005; 19(2):149–154. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001785.
8. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*. 2020; 58:102925. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
9. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(2):134–147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
10. Glushkov NI, Ivanov MA, Apresyan AY, et al. Influence of the metabolic syndrome on the results of the reconstructions in patients with infrainguinal artery disease. *HERALD of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2018; 10(3):54–59. In Russian [Глушков Н.И., Иванов М.А., Апресян А.Ю. и др. Влияние метаболического синдрома на исходы реконструкций у больных с инфраингвинальной артериальной болезнью. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2018; 10(3):54–59]. DOI: 10.17816/mechnikov201810354-59.
11. Fabrichnova AA, Kulikov DA, Misnikova IV, et al. Changes in the rheological properties of blood in diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018; 23(2):26–34. In Russian [Фабричнова А.А., Куликов Д.А., Мисникова И.В. и др. Изменения реологических свойств крови при сахарном диабете. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. 2018; 23(2):26–34]. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12002.
12. Wang X, Fang X, Cai Z, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C)*. 2020; 2020:2402961. DOI: 10.34133/2020/2402961.
13. Piché ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose

tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005; 96(1):92–97. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.051.

14. El-Battrawy I, Nuñez-Gil JJ, Abumayyaleh M, et al. COVID-19 and the impact of arterial hypertension- An analysis of the international HOPE COVID-19 Registry (Italy-Spain-Germany). *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(11):e13582. DOI: 10.1111/eci.13582.

15. Mohamadi Yarijani Z, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomed Pharmacother.* 2021; 142:111966. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111966.

16. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2020; 15(5):e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147.

17. Aghayari Sheikh Neshin S, Shahjouei S, Koza E, et al. Stroke in SARS-CoV-2 Infection: A Pictorial Overview of the Pathoetiology. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8:649922. DOI: 10.3389/fcvm.2021.649922.

18. Gharacholou SM, Becker RC. Hemostasis and thrombosis in older adults. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27(2):249–251. DOI: 10.1007/s11239-009-0308-4.

19. Karnicki K, Komorowicz E, Fass DN, et al. Influence of anatomical location on arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(2):342–347. DOI: 10.1161/hq0202.103999.

Информация об авторах:

Глушков Николай Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Пуздряк Петр Дмитриевич, аспирант кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Звягинцева Анастасия Николаевна, студент ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Панасюк Элеонора Ивановна, аспирант кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Иванов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Authors information:

Nikolay I. Glushkov, D.M.Sc., Professor, head of the Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Petr D. Puzdriak, Post-graduate student, Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Anastasia N. Zvyagintseva, student, medical faculty; North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Eleonora I. Panasyuk, Post-graduate student, Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Michael A. Ivanov, D.M.Sc., Professor, Department of General surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.