



Плешко А.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

COVID-19 и тромбоэмболия легочной артерии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 24.07.2022

Принята: 29.08.2022

Контакты: andybo747@gmail.com

Резюме

Цель. Установить особенности лабораторных показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и верифицированной по данным компьютерной томографической ангиографии тромбоэмболией легочной артерии.

Материалы и методы. В исследование включено 116 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска, которым с целью верификации диагноза ТЭЛА была выполнена компьютерная томографическая ангиография (КТА). Медиана возраста обследуемых составила 62,0 (52,0–70,0) года, удельный вес лиц мужского пола – 45,7% (53), женского – 54,3% (63). Исследуемую группу составили лица с SARS-CoV-2 и подтвержденным диагнозом ТЭЛА ($n=37$), в группу сравнения были включены пациенты с SARS-CoV-2, у которых диагноз ТЭЛА был исключен по данным КТА ($n=79$). Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сахарного диабета, вредных привычек, степени артериальной гипертензии, тяжести течения COVID-19. Содержание фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β), большого эндотелина-1 (Big ET-1), гомоцистеина в сыворотке крови определяли в день проведения КТА методом иммуноферментного анализа (ИФА). Дополнительно на момент выполнения КТА были проанализированы показатели уровня D-димера.

Результаты. У лиц с коронавирусной инфекцией и ТЭЛА среднегрупповые значения ИЛ-6, D-димера, большого эндотелина-1, гомоцистеина были достоверно выше в сравнении с группой без ТЭЛА: 41,65 (21,84–136,36) против 25,79 (15,93–36,17) пг/мл ($U=135$, $p<0,05$); 2058,5 (826,0–4026,0) против 982,5 (656,5–1936,0) нг/мл ($U=141,5$, $p<0,05$); 0,34 (0,26–0,51) против 0,29 (0,07–0,38) пг/мл ($U=137$, $p<0,05$); 19,55 (13,81–23,84) против 16,01 (11,07–19,13) пг/мл ($U=139$, $p<0,05$) соответственно. Достоверных различий между среднегрупповыми показателями ФНО- α , интерлейкина-1 β в исследуемой группе и группе сравнения выявлено не было. В группе пациентов с ТЭЛА и COVID-19 установлена прямая, умеренной силы корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и большого эндотелина-1 ($r=0,66$; $p<0,05$), ФНО- α , ($r=0,62$; $p<0,05$), прямая, высокой силы связь между значениями ИЛ-6 и D-димера ($r=0,78$; $p<0,05$), интерлейкина-1 β ($r=0,80$; $p<0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 и ТЭЛА заболевание протекает на фоне более выраженного увеличения содержания

в сыворотке крови маркеров воспаления (ИЛ-6) и эндотелиальной дисфункции (большой эндотелин-1, гомоцистеин). Выявленная связь между уровнем ИЛ-6 и большого эндотелина-1, D-димера свидетельствует об ассоциации активности системного воспаления с уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ТЭЛА, эндотелиальная дисфункция, интерлейкин-6, гомоцистеин, Big Endothelin-1

Pleshko A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

COVID-19 and Pulmonary Embolism

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 24.07.2022

Accepted: 29.08.2022

Contacts: andybo747@gmail.com

Abstract

Purpose. To establish the features of laboratory indicators of inflammation and endothelial dysfunction in persons with new SARS-CoV-2 coronavirus infection and pulmonary artery thromboembolism verified by computed tomographic angiography.

Materials and methods. The study enrolled 116 patients with the confirmed coronavirus infection SARS-CoV-2 who were treated in the health care institution "4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko" of Minsk in whom computed tomographic angiography (CTA) was performed to verify the diagnosis of pulmonary embolism (PE). The median age of the subjects was 62.0 (52.0–70.0) years, the proportion of males was 45.7% (53), females – 54.3% (63). The study group consisted of patients with SARS-COV-2 and confirmed diagnosis of PE (n=37), comparison group included patients with SARS-COV-2 whose diagnosis of PE was excluded on CTA (n=79). The formed groups were comparable by gender, age, presence of diabetes mellitus, bad habits, degree of arterial hypertension, and severity of course of COVID-19. The serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-a), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 beta (IL-1 β), big endothelin-1 (Big ET-1), homocysteine were determined on the day when CTA was performed by enzyme immunoassay (EIA). A level of D-dimer on the day when CTA was performed was additionally analyzed.

Results. In individuals with coronavirus infection and PE group mean values of IL-6, D-dimer, big ET-1, and homocysteine were significantly higher compared with the group without PE: 41.65 (21.84–136.36) versus 25.79 (15.93–36.17) pg/mL (U=135, p<0.05); 2058.5 (826.0–4026.0) versus 982.5 (656.5–1936.0) ng/mL (U=141.5, p<0.05); 0.34 (0.26–0.51) versus 0.29 (0.07–0.38) pg/ml (U=137, p<0.05); 19.55 (13.81–23.84) versus 16.01 (11.07–19.13) pg/ml (U=139, p<0.05) respectively. There were no significant differences between group mean values of TNF-a, interleukin-1 β in the study and comparison groups. In the group of patients with PE and COVID-19 values of IL-6 and big ET-1 ($p=0.66$; $p<0.05$); TNF-a ($p=0.62$; $p<0.05$) were moderately positively correlated, values of IL-6 and D-dimer ($p=0.78$; $p<0.05$); interleukin-1 β ($p=0.80$; $p<0.05$) were highly positively correlated.

Conclusion. The obtained data demonstrates that in patients with COVID-19 and PE the course of the disease is accompanied by a more pronounced increase in serum levels of markers of inflammation (IL-6) and endothelial dysfunction (large endothelin-1, homocysteine). The correlation between the levels of IL-6 and big ET-1, D-dimer indicates the association of the activity of systemic inflammation with the level of endothelial dysfunction markers.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, TELA, endothelial dysfunction, interleukin-6, homocysteine, Big Endothelin-1

■ ВВЕДЕНИЕ

Распространение коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) по всему миру спровоцировало пандемию в декабре 2019 года. По последним данным, предоставленным ВОЗ, было подтверждено более 590 млн случаев инфицирования, в том числе более 6 млн умерли от данной патологии, что представляет собой значительную проблему для общемировой системы здравоохранения. Помимо известного поражения респираторной системы, COVID-19 может приводить к патологии других органов и систем как вследствие прямого вирусного поражения, так и ввиду неблагоприятных событий, прямо или косвенно связанных с этой инфекцией, среди которых важное место занимают тромботические осложнения [1].

Согласно накопленным данным, прокоагулянтное состояние является характерной чертой течения COVID-19 [2] и ассоциировано с тромбообразованием как в венозном, так и в артериальном русле [3, 4], что можно объяснить сложным взаимодействием между SARS-CoV-2, пневмоцитами, эндотелиальными клетками, местным и системным воспалительными ответами, их последующим влиянием на свертывающую систему крови [5, 6]. Прокоагулянтный фон новой коронавирусной инфекции объясняет относительно высокую частоту тромботических осложнений, включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен (ТГВ), инфаркт миокарда, ишемический инсульт, которые зачастую выявляются у пациентов без предрасполагающих гиперкоагуляционных состояний и фибрилляции предсердий в анамнезе [3, 7].

По данным нескольких актуальных метаанализов, распространенность ТЭЛА среди госпитализированных пациентов с COVID-19 может достигать 15% [4, 8–10]. Согласно результатам метаанализа, в котором изучались данные умерших от COVID-19, ТЭЛА была основной причиной смерти в 19,9% случаев [11]. Однако истинная распространенность ТЭЛА у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 остается неизученной ввиду отсутствия систематического скрининга. Известно, что пациенты, находящиеся в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) по поводу тяжелой формы COVID-19, имеют более высокий риск тромботических осложнений [4, 8–10]. Однако степень влияния SARS-CoV-2 на риск тромбоза при умеренных формах течения COVID-19 не установлена и требует дальнейшего исследования.

Установлено, что на фоне COVID-19 имеет место распространенное поражение эндотелия различных сосудистых бассейнов [5, 12, 13], а тромботические осложнения COVID-19, согласно полученным данным, в свою очередь могут являться следствием прогрессирующего эндотелиального тромбовоспалительного

синдрома, причиной которого является взаимодействие вируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), гибель эндотелиальных клеток (ЭК), нарушение антитромботических свойств эндотелия, тромботическая микроангиопатия, активация ЭК, опосредованная различными воспалительными медиаторами, приводящая к переходу ЭК в прокоагулянтный фенотип [2, 12–16]. Практический интерес вызывают данные исследований гомоцистеина, показавшие, что его повышенный уровень приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и индуцирует их апоптотическую гибель [17, 18].

По-прежнему вызывает интерес связь между воспалительным ответом и развитием прокоагулянтного статуса, которая ранее была установлена при других нозологиях [16, 19, 20]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), приводит к активации тромбоцитов, увеличению содержания компонентов свертывающей системы крови и системы комплемента, что является возможным патогенетическим механизмом тромбоза у пациентов с инфекционной патологией, в том числе с COVID-19 [21–24].

Уточнение влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, стратификация тромботического риска у данной группы пациентов находится в фокусе приоритетных направлений научных исследований в здравоохранении.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности лабораторных показателей воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и верифицированной по данным компьютерной томографической ангиографии тромбоэмболией легочной артерии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 116 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска, которым с целью верификации диагноза ТЭЛА была выполнена компьютерная томографическая ангиография (КТА). Медиана возраста составила 62,0 (52,0–70,0) года, удельный вес лиц мужского пола – 45,7% (53), женского – 54,3% (63). Критерии не включения/исключения из исследования: длительность инфекции более 21 дня на момент госпитализации, онкологическая патология, отягощенный анамнез по употреблению психоактивных веществ, иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция, ревматические болезни, хронические заболевания почек, печени и легких в фазе декомпенсации, лица с недавними травмами или хирургическими операциями, лица с наследственными тромбофилиями, с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе.

Исследуемую группу составили пациенты с SARS-CoV-2 и ТЭЛА (n=37), в группу сравнения были включены лица с SARS-CoV-2, у которых диагноз ТЭЛА был исключен по данным КТА (n=79). Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию сахарного диабета, вредных привычек, степени артериальной гипертензии, тяжести течения COVID-19.

Биоматериал (сыворотку крови) для исследования забирали в день проведения КТА. Содержание исследуемых показателей в сыворотке крови определяли методом

иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для определения содержания фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-БЕСТ», Россия), интерлейкина-6 (Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-БЕСТ», Россия), интерлейкина-1 бета (Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-БЕСТ», Россия), большого эндотелина-1 (Big Endothelin-1, DRG Instruments GmbH, Германия), гомоцистеина (Homocysteine ELISA, Demeditec Diagnostics GmbH, Германия). Дополнительно были проанализированы показатели уровня D-димера на момент выполнения КТА.

Обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, STATISTICA 10. Для сравнения количественных показателей двух выборок использовался U-тест Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), для корреляционного анализа был выполнен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена, различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У лиц с коронавирусной инфекцией и ТЭЛА среднегрупповые значения ИЛ-6 и D-димера были достоверно выше таковых в сравнении с группой без ТЭЛА: 41,65 (21,84–136,36) против 25,79 (15,93–36,17) пг/мл ($U=135$, $p < 0,05$) соответственно (рис. 1); 2058,5 (826,0–4026,0) против 982,5 (656,5–1936,0) нг/мл ($U=141,5$, $p < 0,05$) соответственно.

Также у пациентов с коронавирусной инфекцией и ТЭЛА среднегрупповые значения большого эндотелина-1 были достоверно выше, чем в группе сравнения (0,34 (0,26–0,51) против 0,29 (0,07–0,38) пг/мл ($U=137$, $p < 0,05$)) (рис. 2).

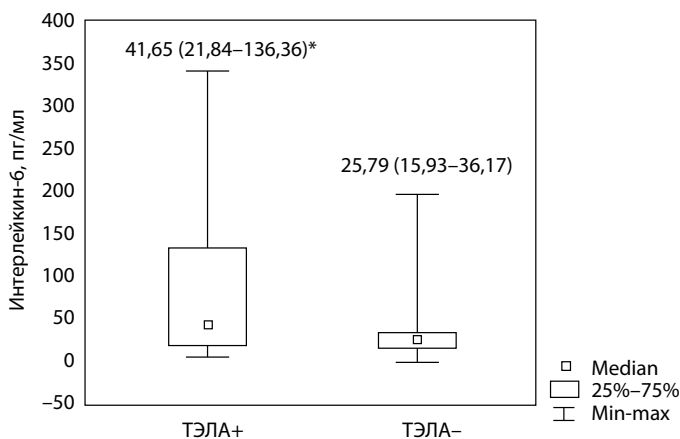


Рис. 1. Среднегрупповые значения интерлейкина-6 в исследуемых группах

Примечания: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; * достоверные различия при $p < 0,05$.

Fig. 1. Mean group values of interleukin-6 in the studied groups

Notes: PE – pulmonary embolism; * significant differences at $p < 0.05$.

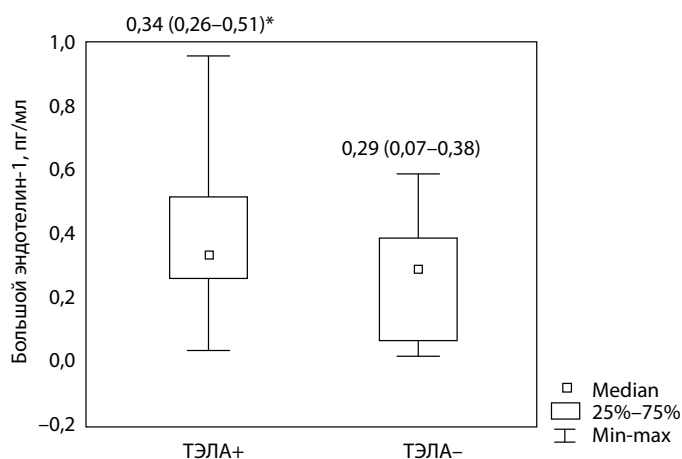


Рис. 2. Среднегрупповые значения большого эндотелина-1 в исследуемых группах

Примечания: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; * достоверные различия при $p < 0,05$.

Fig. 2. Mean group values of big endothelin-1 in the studied groups

Notes: PE – pulmonary embolism; * significant differences at $p < 0.05$.

Среднегрупповые значения гомоцистеина у лиц с коронавирусной инфекцией и ТЭЛА были достоверно выше таковых в сравнении с группой без ТЭЛА (19,55 (13,81–23,84) против 16,01 (11,07–19,13) пг/мл ($U=139$, $p < 0,05$)) (рис. 3).

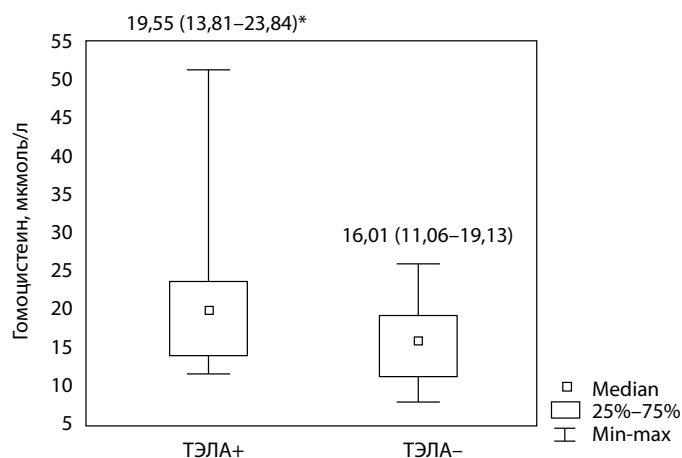


Рис. 3. Среднегрупповые значения гомоцистеина в исследуемых группах

Примечания: ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; * достоверные различия при $p < 0,05$.

Fig. 3. Mean group values of homocysteine in the studied groups

Notes: PE – pulmonary embolism; * significant differences at $p < 0.05$.

Достоверных различий между среднегрупповыми показателями ФНО- α , интерлейкина-1 β в исследуемой группе и группе сравнения выявлено не было.

В группе пациентов с ТЭЛА и COVID-19 установлена прямая, умеренной силы корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и большого эндотелина-1 ($\rho=0,66$; $p<0,05$), ФНО- α , ($\rho=0,62$; $p<0,05$), прямая, высокой силы связь между значениями ИЛ-6 и D-димера ($\rho=0,78$; $p<0,05$), интерлейкина-1 β ($\rho=0,80$; $p<0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

У лиц с коронавирусной инфекцией и ТЭЛА среднегрупповые значения ИЛ-6, D-димера, большого эндотелина-1, гомоцистеина были достоверно выше в сравнении с группой без ТЭЛА: 41,65 (21,84–136,36) против 25,79 (15,93–36,17) пг/мл ($U=135$, $p<0,05$); 2058,5 (826,0–4026,0) против 982,5 (656,5–1936,0) нг/мл ($U=141,5$, $p<0,05$); 0,34 (0,26–0,51) против 0,29 (0,07–0,38) пг/мл ($U=137$, $p<0,05$); 19,55 (13,81–23,84) против 16,01 (11,07–19,13) пг/мл ($U=139$, $p<0,05$) соответственно.

Результаты лабораторных методов исследования, а именно повышение концентрации D-димера, гомоцистеина, а также ИЛ-6 и большого эндотелина-1, являются крайне важными маркерами прогрессирования поражения бронхолегочной системы, ассоциированного с COVID-19, а также могут рассматриваться в качестве скрининговых маркеров стратификации риска ТЭЛА, особенно среди пациентов, находящихся на лечении в ОПИТ. К такому выводу в настоящий момент приходят многие исследователи. Так, повышение уровня D-димера выше пороговых значений ассоциировано с более тяжелым течением, а повышение его уровня свыше 1 мг/л коррелирует с 18-кратным увеличением риска летального исхода, а также формированием периферической легочной микрососудистой ангиопатии [2, 3, 7].

Таким образом, понимание механизмов формирования ТЭЛА, как и ее ранняя верификация, являются приоритетными направлениями научных исследований. Для достижения данных целей требуется накопление опыта, обобщение имеющихся клинических данных, а также скоординированная деятельность специалистов системы здравоохранения на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам, инфицированным SARS-CoV-2.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 и ТЭЛА заболевание протекает на фоне более выраженного увеличения содержания в сыворотке крови маркеров воспаления (ИЛ-6) и эндотелиальной дисфункции (большой эндотелин-1, гомоцистеин). Выявленная связь между уровнем ИЛ-6 и большого эндотелина-1, D-димера свидетельствует об ассоциации активности системного воспаления с уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mitkovskaya N. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2020;4(1):784–815.
2. Cacciola R. Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(2):282–290.
3. Klok F.A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145–147.

4. Tan B.K. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021;76(10):970–979.
5. Willems L.H. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb Res*. 2022;209:106–114.
6. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* [Electronic resource]. Available at: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.04.031> (accessed 01.07.2022).
7. Lushina N., Kuo J.S., Shaikh H.A. Pulmonary, Cerebral, and Renal Thromboembolic Disease in a Patient with COVID-19. *Radiology*. 2020;296(3):181–183.
8. Suh Y.J. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):70–80.
9. Roncon L. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;82:29–37.
10. Liu Y. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(5):1099–1111.e6.
11. Zuin M. Prevalence of Acute Pulmonary Embolism at Autopsy in Patients With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2022;171:159–164.
12. Bonaventura A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319–329.
13. Nägele M.P. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58–62.
14. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–2040.
15. Varga Z. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418.
16. Pleshko A. Coronavirus infection (SARS-CoV-2): focus on COVID-19 associated coagulopathy. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2021;5(1):1223–1233.
17. Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004;11(1):56–64.
18. Ponti G. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):389–399.
19. Di Minno M.N.D. Hemostatic Changes in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *JCM*. 2020;9(7):2244.
20. Hoppensteadt D. Dysregulation of Inflammatory and Hemostatic Markers in Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(2):120–127.
21. D'Alessandro A. Serum Proteomics in COVID-19 Patients: Altered Coagulation and Complement Status as a Function of IL-6 Level. *J Proteome Res*. 2020;19(11):4417–4427.
22. Huang P. A Vicious Cycle: In Severe and Critically Ill COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2022;13:930673.
23. Zuin M. Reduction of venous thromboembolic events in COVID-19 patients: Which role for IL-6 antagonists? *Thromb Res*. 2021;208:170–172.
24. Ranucci M. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–1751.