

Received: 18 August 2022 / Accepted: 19 Января 2023 / Published online: 28 Февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.002

УДК 578.834.1:616-005.6:614.8.026.1

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЗА У РЕАНИМАЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID 19

Раушан И. Рахимжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9564-1609>

Жанар Ж. Кожаметова¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Агилан Озерман^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9282>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева, г. Астана, Республика Казахстан;

² Городская многопрофильная больница № 2, Отделение ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики, г. Астана, Республика Казахстан;

³ Корпоративный Фонд University Medical Center, Отделение Диагностической Радиологии, г. Астана, Республика Казахстан.

Введение: По данным многочисленных научных исследований, известно о высокой частоте тромботических событий у госпитализированных пациентов с COVID-19. Менее 50% тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) связаны с признаками тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей.

Цель исследования: Выявить значимые факторы риска возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) у реанимационных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы: Нами проведено проспективное поперечное исследование, которое включало 465 взрослых пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступивших в отделение реанимации. Всем пациентам проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, рассчитывался индекс массы тела, было учтено наличие сопутствующих заболеваний и показатели сатурации крови. Из лабораторных показателей в расчет брали уровень D-димера в плазме крови, показатели коагулограммы (фибриноген, VIII фактор).

Для подгрупп с 5 или меньше человек применяли критерий хи-квадрат и Точный тест Фишера. Для количественных переменных применен дисперсионный анализ (ANOVA) и коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Для множественных переменных были построены упорядоченные логистические регрессионные модели, с проведением тестов отношения правдоподобия для сравнения моделей.

Результаты: У 435 (93.55%) пациентов было выявлено наличие сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия - 370 (79.57%), хроническая сердечная недостаточность - 196 (42.15%), ожирение - 161 (34.62%), сахарный диабет - 144 (30.97%), хроническая почечная недостаточность (ХПН) - 58 (12.47%) и онкологические заболевания - 25 (5.38%). Средний индекс массы тела составил 29,7 кг/м². У пациентов с ТГВ и веностазом индекс массы тела (ИМТ) был более 30 кг/м², чем без ТГВ (32.57±10.92 кг/м², и 30.24±6.85 кг/м², против 29.22±6.46 кг/м², соответственно). При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) тромбоз глубоких вен был подтвержден у 60 пациентов (13,8%) и ассоциировался с более старшим возрастом (71.12±13.98 против 67.20±11.16, p<0,006), веностаз был выявлен у 56 пациентов (12%), у остальных исследуемых больных ТГВ выявлен не был. В большинстве процентов случаев ТГВ был выявлен в берцовом сегменте - 26 (43.33%), у 18 (30%) больных он был диагностирован в подколенных венах и в 14 (23.33%) случаев – в бедренном сегменте. Сахарный диабет (p=0.041), ожирение (p=0.01) и наличие ХПН (p=0.028) также являлись значимыми факторами риска для ТГВ.

Выводы: значимыми факторами риска возникновения тромбоза глубоких вен у реанимационных пациентов с COVID-19 являются высокий уровень D-димера (>=2,33 мкг/мл) и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз эмболия, ультразвуковая диагностика.

Abstract

ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR THROMBOSIS IN ICU PATIENTS WITH COVID-19

Raushan I. Rakhimzhanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9564-1609>

Zhanar J. Kozhakhmetova¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Agilan Ozerman^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9282>

¹ NJSC "Astana Medical University", Department of Radiology named after Academician Zh.Kh. Khamzabaev, Astana city, Republic of Kazakhstan;

² City Multidisciplinary Hospital No. 2, Department of Ultrasound Diagnostics and Functional Diagnostics, Astana city, Republic of Kazakhstan;

³ Cooperative Fond University Medical Center, Department Diagnostic Radiology, Astana city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: According to scientific studies, a high incidence of thrombotic events is known in hospitalized patients with COVID-19. Less than 50% of pulmonary embolisms (PE) are associated with signs of deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities.

Objective: To identify significant risk factors for thrombotic events (DVT) in intensive care patients with COVID-19.

Materials and methods: We conducted a prospective cross-sectional study that included 465 adult patients with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to the intensive care unit. All patients underwent computer tomography of the chest organs, ultrasound angiography of lower extremities, body mass index was calculated, the presence of comorbidity diseases and indicators of volumetric blood saturation were considered. The level of D-dimer in blood plasma, coagulation parameters (fibrinogen, factor VIII) were taken from laboratory parameters in calculations.

For subgroups with 5 or fewer people, the chi-square test and Fisher's exact test were used. For quantitative variables, analysis of variance (ANOVA) and the Pearson and Spearman correlation coefficient were used. For multiple variables, ordered logistic regression models were built, with likelihood ratio tests performed to compare the models.

Results: A total of 465 patients were included in the study. Comorbidities were present in 435 of 465 patients (93.55%) had at least one comorbidity. The most common was arterial hypertension - 370 (79.57%), followed by chronic heart failure - 196 (42.15%), obesity - 161 (34.62%), diabetes mellitus - 144 (30.97%), chronic renal failure (CRF) - 58 (12.47%) and oncological diseases - 25 (5.38%). The average body mass index was 29.7 kg/m². In patients with DVT and venostasis, the body mass index (BMI) was more than 30 kg/m² than without DVT (32.57±10.92 kg/m², and 30.24±6.85 kg/m², versus 29.22±6.46 kg/m², respectively). Ultrasound angiography (USAS) confirmed deep vein thrombosis in 60 patients (13.8%) and was associated with older age (71.12±13.98 versus 67.20±11.16, p<0.006), venous stasis was detected in 56 patients (12%) no DVT was detected in the rest of the studied patients. In the majority of cases, DVT was detected in the tibial segment - 26 (43.33%), in 18 (30%) patients it was diagnosed in the popliteal veins and in 14 (23.33%) cases in the femoral segment. Diabetes mellitus (p=0.041), obesity (p=0.01) and CRF (p=0.028) were also significant risk factors for DVT.

Conclusions: Significant risk factors for deep vein thrombosis in intensive care patients with COVID-19 are high levels of D-dimer (>=2.33 µg/ml) and comorbidities such as obesity, chronic kidney failure, and diabetes mellitus.

Keywords: COVID-19, deep vein thrombosis (DVT), thromboembolism, ultrasound diagnostics.

Түйіндеме

COVID-19 ЖҰҚТЫРҒАН ҚАРҚЫНДЫ ТЕРАПИЯ БӨЛІМ НАУҚАСЫНТАРДА ТРОМБОЗ ҚАУІП-ФАКТОРЛАРЫН БАҒАЛАУ

Раушан И. Рахимжанова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9564-1609>

Жанар Ж. Кожаметова¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-7255-0955>

Агилан Озерман^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9282>

¹ «Астана медицина университеті» КеАҚ, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасы., Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² № 2 қалалық көпсалалы ауруханасы, ультрадыбыстық диагностика және функционалдық диагностика бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

³ University Medical Center Корпоративтік қоры, Диагностикалық Радиология бөлімі, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Тромботикалық құбылыстардың жоғары жиілігі COVID-19 жұқтырған ауруханаға жатқызылған науқастарда хабарланды. Өкпе эмболиясының (ӨЭ) 50%-дан азы төменгі аяқ терең вена тромбозының (ТБТ) белгілерімен байланысты.

Мақсаты: COVID-19 бар интенсивті терапия пациенттерінде терең вена тромбозының (DVT) маңызды қауіп факторларын анықтау.

Материалдар және әдістері: Біз реанимация бөліміне жатқызылған зертханалық жолмен расталған COVID-19 бар 465 ересек пациентті қамтитын перспективті көлденең зерттеу жүргіздік. Барлық науқастарға кеуде қуысының компьютерлік томографиясы жасалды, төменгі аяқ веналарына ультрадыбыстық ангиосканирлеуі жүргізілді, дене салмағының индексі есептелді, қатар жүретін ілеспелі аурулардың болуы және қанның сатурация көрсеткіштері қарастырылды. Қан плазмасындағы D-димер деңгейі, коагуляция көрсеткіштері (фибриноген, VIII фактор) есептеулерде зертханалық көрсеткіштерден алынды.

5 немесе одан аз адамы бар топшалар үшін хи-квадрат сынағы және Фишердің нақты сынағы қолданылды. Сандық айнымалылар үшін дисперсияны талдау (ANOVA) және Пирсон мен Спирман корреляция коэффициенті қолданылды. Бірнеше айнымалылар үшін үлгілерді салыстыру үшін ықтималдық арақатынасы сынақтары орындалатын реттелген логистикалық регрессия үлгілері жасалды.

Нәтижелері: Зерттеуге барлығы 465 науқас қатысты. 465 науқастың 435-інде (93,55%) кем дегенде бір ідеспеді аурулар болды. Ең жиі артериялық гипертензия – 370 (79,57%), одан кейін созылмалы жүрек жеткіліксіздігі – 196 (42,15%), семіздік – 161 (34,62%), қант диабеті – 144 (30,97%), созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (БЖЖ) – 58 (12,47%) және онкологиялық аурулар - 25 (5,38%) болды. Дене салмағының орташа индексі 29,7 кг/м² құрады. ТБТ және веностазбен ауыратын науқастарда дене салмағының индексі (BMI) ТБТ жоқтармен салыстырғанда 30 кг/м² артық

болды ($32,57 \pm 10,92$ кг/м² қарсы $30,24 \pm 6,85$ кг/м², $29,22 \pm 6,46$ кг/м²). Ультрадыбыстық ангиосканирлеу (УДАС) 60 науқаста терең тамыр тромбозын растады (13,8%) және егде жаспен байланысты болды ($67,20 \pm 11,16$ -ға қарсы $71,12 \pm 13,98$, $p < 0,006$), 56 науқаста (12%) веноздық тоқырау анықталды, зерттелген науқастардың қалған бөлігінде ТБТ анықталмады. Көп жағдайда ТБТ жіліншік сегментінде -26 (43,33%), 18 (30%) науқаста қалқанша веналарда және 14 (23,33%) жағдайда сан сүйегінің сегментінде анықталды. Қант диабеті ($p = 0,041$), семіздік ($p = 0,01$) және СБЖ ($p = 0,028$) ТБТ үшін маңызды қауіп факторлары болды.

Қорытынды: COVID-19 бар интенсивті терапия науқастарында терең тамыр тромбозының қауіп факторлары анықталды және бұл D-dimer жоғары деңгейімен ($> 2,33$ мкг/мл) және семіздік, созылмалы бүйрек ауруы және қант диабеті сияқты ілеспелі аурулармен байланысты.

Түйінді сөздер: COVID-19, терең вена тромбозы (ТБТ), тромбоземболия, ультрадыбыстық диагностика.

Библиографическая ссылка:

Рахимжанова Р.И., Кожакметова Ж.Ж., Озерман А. Оценка факторов риска возникновения тромбоза у реанимационных пациентов с COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2023. 1 (Т.25). С. 16-25. doi 10.34689/SH.2023.25.1.002

Rakhimzhanova R.I., Kozhakhmetova Zh.J., Ozerman A. Assessment of risk factors for thrombosis in ICU patients with COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 16-25. doi 10.34689/SH.2023.25.1.002

Рахимжанова Р.И., Кожакметова Ж.Ж., Озерман А. COVID-19 жұқтырған қарқынды терапия бөлім науқастарында тромбоздың қауіп факторларын бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 16-25. doi 10.34689/SH.2023.25.1.002

Введение

После первого случая заболевания коронавирусом (COVID-19) в Ухане, Китай, в конце декабря 2019 года коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) распространился более чем на 200 стран, примерно, за 3 месяца. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку пандемией [5,21,6].

Авторами *Baccellieri D., Marone E.M., Ren B., Cattaneo M., Wichmann D. и Klok F.A. и др.* сообщалось о высокой частоте тромботических событий у госпитализированных пациентов с COVID-19 [9,27,7,14,37,34]. Большинство пациентов страдают венозными тромбоземболическими событиями, при этом тромбоземболия легочной артерий (ТЭЛА) играет основную роль и это оказывает влияние на исход заболевания [4,24,9,27,7,14,37,34].

Одна из гипотез состоит в том, что изолированный легочный микроциркуляторный тромбоз легкого может быть причиной тяжелых атипичных случаев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) пневмонии COVID-19. Тем не менее, ТЭЛА может возникать у пациентов с COVID-19, особенно если клиническое подозрение подтверждается инструментальной диагностикой тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. В нескольких исследованиях специально изучалась частота ТГВ у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, или роль анализов крови, таких как D-димер в выявлении ТГВ [26,30,40,4,38].

Несколько механизмов могут способствовать прокоагулянтному состоянию при тяжелом остром респираторном синдроме, вызванном коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Во-первых, было продемонстрировано, что во время COVID-19 возникает воспалительное состояние, которое вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток и приводит к увеличению

образования тромбина и нарушению фибринолиза. Во-вторых, гипоксия может стимулировать тромбоз за счет повышения вязкости крови и индукции зависимых от транскрипционных факторов сигнальных путей [18, 19].

Цель исследования. Выявить значимые факторы риска возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) у реанимационных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Нами было проведено проспективное поперечное исследование, в которое были включены все взрослые пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступившие в 3 отделения реанимации 3 больниц города Астана с ранее не диагностированным ТГВ или тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА). Всего в исследование было включено 465 пациентов, у которых развилась ТЭЛА с последовавшим за ней смертельным исходом. **Критериями включения** субъектов исследования явились, пациенты 18-98 лет с тромбозом глубоких вен при COVID-19, любой национальности, подписавшие информированное согласие на участие в данном исследовании, с наличием нескольких признаков и симптомов, свидетельствующих в пользу ТГВ при COVID-19 (отечность нижних конечностей, синюшный оттенок кожи и наличие боли при движении нижними конечностями), с тяжелой и нестабильной сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и онкологические заболевания). Так же в исследование включались пациенты с COVID-19, с повышенным уровнем D-димера в плазме или изменений в коагулограмме (фибриноген, VIII фактор).

Критериями исключения явились пациенты младше 18 лет, беременные, пациенты после травмы, после

операции, пациенты с длительной иммобилизацией до инфекции COVID-19, а так же все другие пациенты без COVID-19 с тромбозом глубоких вен.

Период включения составил 22.04.2020-26.11.2020. Исследование одобрено Этическим комитетом НАО «Медицинский университет Астана» (Решение ЛКБ №14, 31.01.2020).

Мазки из ротоглотки брали при поступлении в больницу в соответствии с протоколом РК. Оценка состояния и мониторинг заболевания выполнялись вместе с серологическим тестированием на РНК ПЦР SARS-CoV-2 или выявлением антител против SARS-CoV-2, а также на основании результатов общего анализа крови, коагулограммы, Д-димера, фибриногена, определения сатурации.

При поступлении в отделение приемного покоя всем пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, на которой были выявлены двухстороннее поражение легких (синдром «матового стекла», интерстициальное поражение легких), соответствующее вирусной пневмонии. Степень поражения легких классифицировали как на $\leq 30\%$, 31–50% и $\geq 50\%$ от общей площади легких. КТ-ангиография легких выполнялись всем пациентам с высоким клиническим подозрением на легочную эмболию/тромбоз глубоких вен (ТЭЛА/ТГВ).

Все пациенты были обследованы с помощью ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДАС) в В-режиме и при необходимости с цветовым доплеровским картированием кровотока. Исследования проводили на аппарате LOGIQ - 6 и VOLUSON 730 EXPERT (GE Healthcare, США) с использованием линейных датчиков, работающих в диапазоне частот 5–10 МГц. Оценку состояния глубоких вен нижних конечностей проводили врачи ультразвуковой диагностики с опытом работы более 5 лет. Глубокие вены, включенные в исследование: бедренные, подколенные и дистальные вены (задняя большеберцовая, малоберцовая, икроножная и камбаловидная вены) нижней конечности. Исследованы поверхностные вены: большая и малая подкожные вены нижней конечности. Отсутствие сжимаемости или прямая идентификация в просвете

тромба использовались в качестве критериев для диагностики тромбоза. Компрессию выполняли в поперечной плоскости, чтобы избежать соскальзывания зонда со стенки сосуда по продольной оси, что может привести к ложноотрицательным результатам. Кроме того, обследование предполагалось или возможно повторялось в случае клинического подозрения на ТГВ.

При обследовании мы учитывали наличие у исследуемых пациентов хронических сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и онкологические заболевания.

Для однозначных переменных для подгрупп с 5 или меньше человек применяли критерии хи-квадрат и Точный тест Фишера (к). Для количественных переменных применен дисперсионный анализ (ANOVA) и коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции Спирмена. Для множественных переменных были построены упорядоченные логистические регрессионные модели, с проведением тестов отношения правдоподобия для сравнения моделей. Двусторонние значения р-значимости < 0.05 были представлены как статистически значимые. Все расчеты были совершены в ПО STATA MP 17.0 (StataCorp LLC).

Результаты

Средний возраст ($\pm SD$) всех обследованных пациентов составил 70.58 ± 11.84 года (диапазон от 25 до 98 лет), а соотношение полов составило 272 (58.49%): 193 (41.51%) (мужчины: женщины). Было отобрано 166 пациентов для проведения ROC анализа, которые были разделены на 3 группы (табл. 1).

По результатам полученных данных ультразвукового исследования все пациенты были поделены на 3 группы: с ТГВ - 60 пациентов (13,8%) (средний возраст 71.12 ± 13.98 лет), с группой без ТГВ – сколько пациентов (67.20 ± 11.16 лет), с веностазом – 56 больных (12%) (средний возраст). Необходимо отметить, что в группе с ТГВ средний возраст пациентов был достоверно старше, чем в группе без ТГВ ($p < 0,006$).

Таблица 1.

Связь количественных переменных с ТГВ (ср. \pm ст.откл. (мин; макс).

(Table 1. Association of quantitative variables with DVT (mean \pm standard deviation (min; max)).

	Тромбоз			общий	р-знач.
	Нет тромбоза (кол-во больных)	Веностаз (кол-во больных)	Тромбоз (кол-во больных)		
Возраст	71.20 \pm 11.16 (25;100)	67.23 \pm 13.06 (31;91)	70.12 \pm 13.98 (36;94)	70.58 \pm 11.84 (25;100)	0.006
ИМТ кг/м ²	29.22 \pm 6.46 (12.30;60.55)	30.24 \pm 6.85 (12.80;49.13)	32.57 \pm 10.92 (15.10;70.86)	29.78 \pm 7.30 (12.30;70.86)	0.358
D-димер (мкг/мл)	3.24 \pm 3.88 (0.1;38.49)	2.96 \pm 2.60 (0.12;16)	6.46 \pm 3.66 (1;18.5)	3.62 \pm 3.87 (0.1;38.49)	0.088
Фибриноген (г/л)	5.13 \pm 1.75 (0.39;15.80)	4.83 \pm 1.41 (2.55;9.60)	5.36 \pm 2.38 (2.80;20.20)	5.12 \pm 1.80 (0.39;20.20)	0.733
SpO ₂ (%)	78.74 \pm 12.71 (34;98)	77.39 \pm 11.59 (34;93)	68.22 \pm 12.05 (30;94)	77.22 \pm 12.95 (30;98)	<0.001
КТ (%)	46.35 \pm 21.03 (4;98)	47.39 \pm 18.79 (13;90)	63.98 \pm 16.72 (25;95)	48.75 \pm 21.07 (4;98)	0.003

ИМТ - индекс масса тела, SpO₂ - сатурация, КТ - компьютерная томография.

В большинстве процентов случаев ТГВ был выявлен в берцовом сегменте 26 (43.33%), у 18 (30%) больных он был диагностирован в подколенных венах и в 14 (23.33%) случаев – в бедренном сегменте.

Средний индекс массы тела составил 29,7 кг/м². У 206 пациентов из 465 (44,3%) ИМТ был выше или равен 30. Из них у 34 (16,5%) пациентов был ТГВ.

При сравнении индекса массы тела в исследуемых группах оказалось, что у пациентов в группе с ТГВ и в группе с веностазом ИМТ был более 30 кг/м², чем в группе без ТГВ (32.57±10.92, 30.24±6.85 против 29.22±6.46) (табл. 1).

Анализ на коагуляцию показали, что в группе с ТГВ уровни D-димера были достоверно выше по сравнению с группой без ТГВ (6.46±3.66 против 3.24±3.88 мкг/мл, $p < 0,001$). Аналогичную разницу мы получили при оценке уровня фибриногена в группе с ТГВ и в группе без ТГВ (5.36±2.38 против 4.83±1.41 г/л, $p < 0,002$).

Уровни фибриногена (5,1 г/л; диапазон 4,5–7,2) и D-димера (3,6 мкг/л; диапазон 0,5<) были высокими.

Уровень D-димера колебалось от 0,1 мкг/мл до 38,49 мкг/мл при среднем значении 3.62±3.87 мкг/мл (табл. 1). Повышение D-димера ($\geq 0,50$ мг/л) наблюдалось у 90,75% (422/465) пациентов.

У всех пациентов при КТ сканировании органов грудной клетки были обнаружены двусторонние изменения по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани. В группе с ТГВ процент поражения легких был выше, чем в двух других исследуемых группах (63.98±16.72 против 46.35±21.03, 47.39±18.79).

На рисунке 1 показаны значения D-димера в соответствии со степенью поражения легких выявленных на КТ. Значения D-димера у пациентов с КТ-4 COVID-19 были в 4 раза выше, чем у пациентов с КТ1 COVID-19 (медиана 7.12±5.65 мкг/мл против 1.53±1.20 мкг/мл соответственно). В данном графике, повышенный D-димер ассоциируется с более высокими показателями КТ.

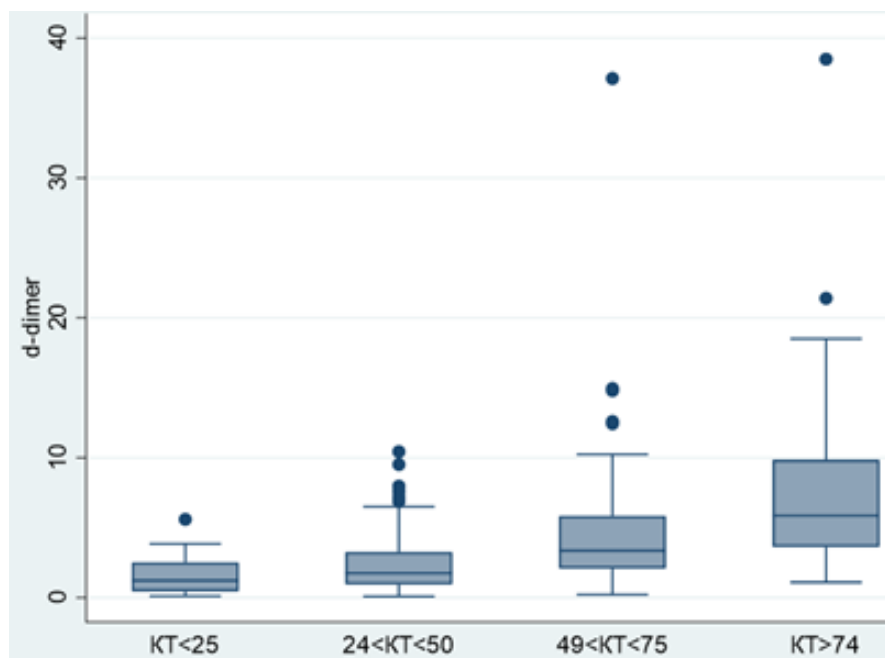


Рисунок-1. D-димер и КТ степени поражения.

(Figure 1. D-dimer and CT degree of lung damage).

Согласно полученным данным, значения для D-димера $\geq 2,33$ мкг/мл у исследованных больных с чувствительностью 87,76% и специфичностью 97,00% влияют на риск тромбообразования. Мы также обнаружили, что 55/60 (91.7%) пациентов с ТГВ уровень D-димера был $> 2,33$ мкг/мл, тогда как 5/60 больных (8.3%) с ТГВ уровень D-димера был $< 2,33$ мкг/мл. Значения для фибриногена $\geq 4,64$ г/л указывают на тромбообразование с чувствительностью 83,67% и специфичностью 83,00% (рис-2). Из двух изученных параметров D-димер (площадь AUC = 0,9458) является более точным, чем фибриноген (площадь AUC = 0,9024).

Сопутствующие заболевания имели 435 из 465 пациентов (93.55%) по крайней мере одно

сопутствующее заболевание. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия у 370 (79.57%) больных, хроническая сердечная недостаточность у 196 пациентов (42.15%), ожирение у 161 пациентов (34.62%), сахарный диабет у 144 больных (30.97%), хроническая почечная недостаточность - у 58 больных (12.47%) и онкологические заболевания у 25 больных (5.38%) (табл. 2).

Логистический регрессионный анализ показал, что уровень D-димера может указывать на риск развития ТГВ. По данным нашего исследования D-димер являлся статистически значимым предиктором образования ТГВ ($p < 0,001$), увеличение его значения на одну единицу увеличивает риск образования ТГВ на 14%.

Таблица 2.

Связь качественных переменных с ТГВ (Table 2. Association of qualitative variables with DVT).

	УЗДГ вен			Всего	р-знач.
	Нет тромбоза	Веностаз	ТГВ		
Пол					0.809
Женский	202 (57.88%)	35 (62.50%)	35 (58.33%)	272 (58.49%)	
Мужской	147 (42.12%)	21 (37.54%)	25 (41.67%)	193 (41.51%)	
ПЦР					0.338*
Есть	343 (98.28%)	54 (96.43%)	58 (96.67%)	455 (97.85%)	
Нет	6 (1.72%)	2 (3.57%)	2 (3.33%)	10 (2.15%)	
Прививка					0.691
Есть	30 (8.6%)	6 (10.71%)	7 (11.67%)	43 (9.25%)	
Нет	319 (91.4%)	50 (89.29%)	53 (88.33%)	422 (90.75%)	
Рентген					0.813*
Двусторонняя пневмония	333 (95.42%)	53 (94.64%)	57 (95%)	443 (95.27%)	
Плеврит	16 (4.58%)	3 (5.36%)	3 (5%)	22 (4.73%)	
Гипертензия					0.289
Есть	278 (79.66%)	41 (73.21%)	51 (85%)	370 (79.57%)	
Нет	71 (20.34%)	15 (26.79%)	9 (15%)	95 (20.43%)	
Сахарный диабет					0.004
Есть	103 (29.51%)	12 (21.43%)	29 (48.33%)	144 (30.97%)	
Нет	246 (70.49%)	44 (78.57%)	31 (51.67%)	321 (69.03%)	
Ожирение					0.006
Есть	108 (30.95%)	22 (39.29%)	31 (51.67%)	161 (34.62%)	
Нет	241 (69.05%)	34 (60.71%)	29 (48.33%)	304 (65.38%)	
ХСН					0.424
Есть	153 (43.84%)	20 (35.71%)	23 (38.33%)	196 (42.15%)	
Нет	196 (56.16%)	36 (64.29%)	37 (61.67%)	269 (57.85%)	
ХОБЛ					0.581
Есть	36 (10.32%)	8 (14.29%)	8 (13.33%)	52 (11.18%)	
Нет	313 (89.68%)	48 (85.71%)	52 (86.67%)	413 (88.82%)	
ХПН					0.011*
Есть	51 (14.61%)	1 (1.79%)	6 (10%)	58 (12.47%)	
Нет	298 (85.39%)	55 (98.21%)	54 (90%)	407 (87.53%)	
Онкологическое заболевание					0.146
Есть	15 (4.3%)	4 (7.14%)	6 (10%)	25 (5.38%)	
Нет	334 (95.7%)	52 (92.86%)	54 (90%)	440 (94.62%)	

Примечание: ПЦР - полимеразная цепная реакция, ХСН - Хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН - Хроническая почечная недостаточность.

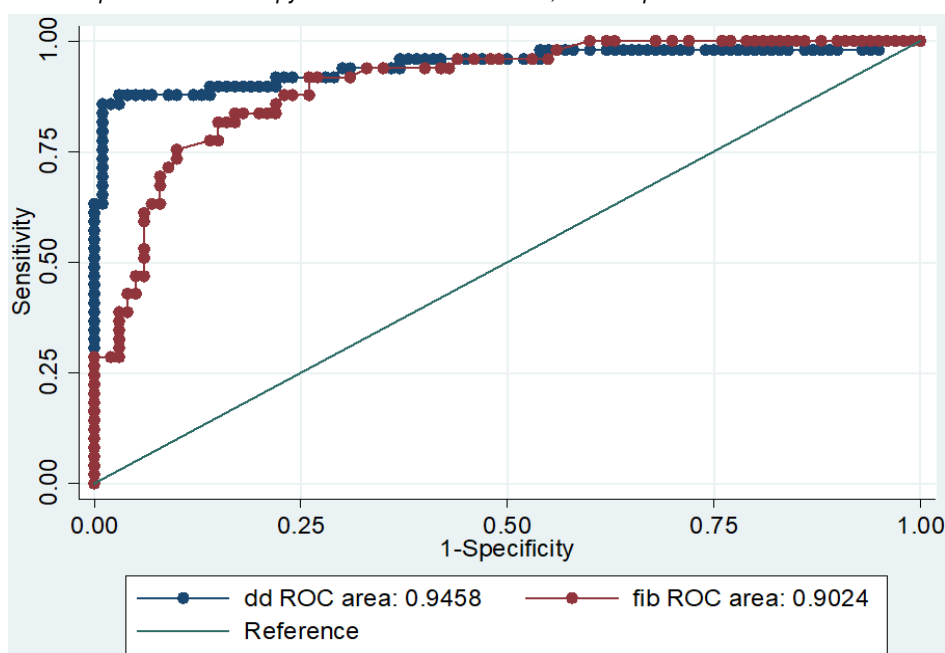


Рисунок 2. ROC анализ для статистически значимой переменной (Д-димер, Фибриноген). (Figure 2. ROC analysis for a statistically significant variable (D-dimer, Fibrinogen)).

Таблица 3.

Логистическая регрессия. Исход выбран как 2 – ТГВ, 1 – венозастаз, 0 – нет ТГВ.

(Table 3. Logistic regression. Outcome selected as 2 - DVT, 1 - venous stasis, 0 - no DVT).

	ОШ (95% ДИ)	p-знач.
Возраст	0.99 (0.97; 1.01)	0.176
D-димер	1.15 (1.08; 1.22)	<0.001
Пол		0.935
Женский	1	
Мужской	1.02 (0.64; 1.62)	
Гипертензия		0.225
Есть	1	
Нет	0.70 (0.39; 1.25)	
Сахарный диабет		0.041
Есть	1.64 (1.02; 2.62)	
Нет	1	
Ожирение		0.01
Есть	1.80 (1.15; 2.82)	
Нет	1	
ХСН		0.382
Есть	0.81 (0.51; 1.30)	
Нет	1	
ХОБЛ		0.108
Есть	1.70 (0.89; 3.26)	
Нет	1	
ХПН		0.028
Есть	0.39 (0.17; 0.90)	
Нет	1	
Онкологическое заболевание		0.081
Есть	2.15 (0.91; 5.07)	
Нет	1	

Примечание:

ХСН - Хроническая сердечная недостаточность,

ХОБЛ - Хроническая обструктивная болезнь легких,

ХПН - Хроническая почечная недостаточность.

Сахарный диабет ($p=0.041$) и ожирение ($p=0.01$) также являлись значимыми факторами риска для ТГВ. Сахарный диабет связан с повышением риска ТГВ на 64% (табл.3). Наличие ожирения увеличивает шанс появления ТГВ на 80%. Что же касается хронической почечной недостаточности, то в нашем случае, пациенты с ХПН с меньшей степенью вероятности (на 61%) могли пострадать от ТГВ, в сравнении с теми, кто не имел ХПН ($p=0.028$).

Обсуждение результатов

В этом исследовании мы выявили распространенность и факторы риска ТГВ у реанимационных больных с COVID-19. ТГВ является осложнением и одной из причин смерти у реанимационных пациентов с COVID-19. Пожилые пациенты, которые либо имеют сопутствующие заболевания (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая почечная недостаточность (ХПН)) либо находятся в реанимации (смертность 21,9% у пациентов старше 80 лет) подвергаются особенно высокому риску развития тромбэмболических осложнений [29.35]. В нашем исследовании ТГВ ассоциировалось с более старшим

возрастом по сравнению с пациентами без ТГВ (71.12 ± 13.98 против 67.20 ± 11.16 , $p < 0,006$).

По данным Zhou F. и соавт. [41] сопутствующие заболевания при ТГВ могут увеличить риск тромбэмболии легочной артерии, что согласуется с нашими результатами, где почти все пациенты (435 из 465 пациентов) (93.55%) имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание. Это доказывает, что сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХСН, ожирение которые имели высокую частоту в нашем исследовании, также играют роль в развитии ТГВ.

Несколько исследователей обратили внимание на потенциальную чрезмерную распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с COVID-19 [22,25,24,23]. Более того, гипертензия, по-видимому, тесно связана с возрастом, что становится одним из самых сильных предикторов смерти связанной с COVID-19 [26]. В частности, обсервационные и ретроспективные исследования, проведенные вблизи района Ухань, фактически показали, что артериальная гипертензия является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием, наблюдаемым у пациентов COVID-19, в диапазоне от 15% до более 30% [16,36]. В нашем исследовании у 370 больных (79.57%) с COVID-19 наиболее распространенным

сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия. Хотя она и наблюдалась у 51 пациента (85%) в группе с ТГВ, однако не явилась значимым фактором риска развития ТГВ в нашем случае. Но мы считаем, что на фоне артериальной гипертензии другие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и ожирение могут повышать риск венозных тромбозмобилических осложнений.

Сахарный диабет является частым сопутствующим заболеванием и причиной худшего прогноза у пациентов с COVID-19 [15,22,31]. У пациентов с COVID-19 заболеваемость диабетом в два раза выше в отделениях интенсивной терапии с большими в тяжелом состоянии [10,11,25,28]. Действительно, в нашем исследовании в группе с ТГВ у 51 больного (85%) наблюдался сахарный диабет, и он являлся значимым фактором риска для возникновения ТГВ. В нашем исследовании метод логистической регрессии доказал, что сахарный диабет ($p=0.041$) связан с повышением риска ТГВ на 64%.

Пациенты с ХСН также относятся к группе высокого риска смертности при COVID-19. По данным зарубежных исследователей, сердечная недостаточность изменяет систему свертывания крови, что приводит к отеку нижних конечностей [22,31]. Исходя из полученных результатов исследования, на втором месте по частоте встречаемости среди сопутствующих заболеваний, после артериальной гипертензии, наблюдалась ХСН (196/465 (42.15%) больных). Причем в группе без ТГВ, ХСН встречалась чаще, чем в группе с ТГВ и поэтому по нашим данным не является значимым фактором риска возникновения ТГВ ($p=0.424$).

По литературным данным известно, что если ИМТ человека более 30 см² или человек страдает ожирением, то он имеет повышенный риск тяжелого течения заболевания или смертности от инфекции SARS-CoV-2, а так же подвержен риску тромбоза [33]. Аналогичную связь мы выявили в нашем исследовании: в группе с ТГВ у 31/60 больных (51.67%) наблюдалось ожирение и являлось значимым фактором риска возникновения ТГВ. Это значит больше половины пациентов с тромбозом страдали ожирением, тогда как в группе без ТГВ ожирение наблюдалось только у трети пациентов ($p=0.006$).

В когортном исследовании, где были обследованы взрослые с COVID-19, госпитализированные в отделения интенсивной терапии в 68 медицинских центрах США, на момент поступления в отделение интенсивной терапии ХПН наблюдалась у 18,4% больных [34]. В нашем случае у 58 пациентов (12.47%) ХПН выступала в качестве сопутствующего заболевания и продемонстрировала обратную связь с тромбозом. В группе с ТГВ ХПН встречалась реже ($p=0.011$). А среди пациентов с венозостазом только один человек (1.79%) страдал ХПН, из 12,47% больных с ХПН среди всей выборки. Таким образом, ХПН являлся защищающим фактором от ТГВ, то есть пациенты с ХПН с меньшей вероятностью (на 61%) могли пострадать от ТГВ в сравнении с теми, кто не имел ХПН.

В одном из исследований сообщалось, что несмотря на проводимую профилактическую терапию

антикоагулянтами у 40% госпитализированных пациентов с COVID-19 был выявлен ТГВ, у тяжелых больных с COVID-19 частота ТГВ достигала 65% [3]. В других исследованиях частота ТГВ у реанимационных пациентов с COVID-19 составляла 27% [32]. Метаанализ показал, что совокупные показатели заболеваемости тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с COVID-19 составили 16,5% и 14,8% соответственно [18], несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию.

В исследовании, проведенном в России при УЗАС вен нижних конечностей ТГВ был обнаружен у 15 пациентов (20%), эффект спонтанного эхоконтрастирования у 53 (70,7%) больных, что свидетельствовало о застое крови и выраженном снижении скорости венозного кровотока в общих бедренных венах. У большинства пациентов тромбы были обнаружены в берцовом сегменте 13 пациентов (86,7%) и у 2 пациентов (13,3%) в бедренном сегменте [18].

В нашем исследовании ТГВ был выявлен у 60 (13,8%) реанимационных пациентов, которым проводилось УЗАС нижних конечностей. В большинстве случаев ТГВ был выявлен на уровне берцового сегмента. А эффект спонтанного контрастирования, указывающий на наличие венозаза выявлены у 56 (12%) больных. Эффект спонтанного контрастирования просветов вен у больных коронавирусной болезнью связан с повышенной вязкостью, т. е. свертываемостью крови, увеличением частоты тромботических явлений и осложнений. Оценка наличия спонтанного эхоконтрастирования при УЗИ является многообещающей стратегией и может быть полезной альтернативой лабораторным измерениям [8].

Согласно результатам проведенных мета-анализов *Jean-François Lilijs et al. u Li J. u др.* высокий уровень D-димера оказался главным фактором риска ТГВ и что больные с высоким риском ТГВ чаще попадают в отделение интенсивной терапии и реанимации [17, 23]. Это могло быть связано с синдромом системной воспалительной реакции на активацию свертывания крови, определяемой как высокий уровень фибриногена. В нашем исследовании, у пациентов с COVID-19 с дыхательной недостаточностью был обнаружен высокий уровень фибриногена и D-димера как индикатора гиперкоагуляции. Эти показатели были достоверно выше в группе больных с тромбозом, поэтому необходимо учитывать их значение при назначении УЗАС даже тогда, когда нет клинической симптоматики ТГВ. Повышенные значения D-димера и УЗАС смогут своевременно выявить асимптомный ТГВ и предупредить тромбозмобилические осложнения у реанимационных пациентов с COVID-19 в дальнейшем. У пациентов же с низким риском ТГВ диагноз можно безопасно исключить если уровни D-димера в норме. С другой стороны, если у пациентов с высоким риском ТГВ анализ D-димера будет недостаточно и необходимы ультразвуковые исследования.

В нашем исследовании все пациенты находились в реанимации и, также, мы обнаружили пороговое значение D-димера, что указывает на тромбообразование с высокой чувствительностью и специфичностью. Поскольку клинические признаки не

позволяют оценить диагноз ТГВ, то анализ D-димера можно использовать в сочетании с другими оценками.

Иногда выявить ТГВ на основании клинических симптомов невозможно, поэтому анализы на D-димер сочетают с другими методами диагностики, такими как УЗАС.

Выводы

Наше исследование подтвердило высокую частоту тромбоза глубоких вен (13,8%) у реанимационных пациентов с COVID-19, а факторами риска возникновения ТГВ у таких больных являются: пожилой возраст, высокие уровни D-димера и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность. Мы определили пороговое значение D-димера ($>=2,33$ мкг/мл) и это является предиктором в повышенном риске ТГВ и рекомендовали назначение УЗИ при превышении порогового значения.

Литература:

- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med.* 2020. 383(2):120–8. Epub 2020/05/22. PMID: 32437596; PubMed Central PMCID: PMC7412750. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. (Дата обращения на сайт: 13.10.2022)
- Baccellieri D., Apruzzi L., Ardita V. et al. The “venous perspective” in Lombardia (Italy) during the first weeks of the COVID-19 epidemic // *Phlebology* 2020. 35: 295–296.
- Brogan M., Ross M.J. The Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes of Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit // *Nephron.* 2022. 146:67-71. doi: 10.1159/000519530
- Cattaneo M., Bertinato E.M., Birocchi S. et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? // *Thromb Haemost.* Epub ahead of print, 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1797.
- Chang M.C., Park D. How Should Rehabilitative Departments of Hospitals Prepare for Coronavirus Disease 2019. *American journal of physical medicine & rehabilitation,* 2020. 99(6), 475–476. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001428>
- Chang M.C., Seo W.S., Park D., Hur J. Analysis of SARS-CoV-2 Screening Clinic (Including Drive-Through System) Data at a Single University Hospital in South Korea from 27 January 2020 to 31 March 2020 during the COVID-19 Outbreak. *Healthcare (Basel, Switzerland),* 2020. 8(2), 145. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020145>
- Chen J., Wang X., Zhang S. et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients // *SSRN Electron J.* Epub ahead of print 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3548771.
- Connor-Schuler R., Daniels L., Coleman C., Harris D., Herbst N., Fiza B. Presence of Spontaneous Echo Contrast on Point-of-Care Vascular Ultrasound and the Development of Major Clotting Events in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Critical care explorations,* 2021. 3(1), e0320. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000320> (Дата обращения на сайт: 14.08.2022)
- Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost,* 2020. 18: 1421–1424.
- Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation,* 2020. 43(6), 867–869. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
- Gentile S., Strollo F., Ceriello A. COVID-19 Infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 108137.
- Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X., Liu L., Shan H., Lei C.-L., Hui D.S. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1708–1720
- Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia // *Thromb Res.* 2019. 181:77– 83. Epub 2019. 08. 04. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013> PMID: 31376606 (Дата обращения на сайт: 17.10.2022)
- Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med* 2020. 46: 1089–1098.
- Ho Jamie S.Y. et al. Obesity in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Ann Acad Med Singap* 49.12 (2020): 996-1008.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan // *China. Lancet* 2020, 395, 497–506.
- Jean-François Litijs, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, Karim Merouani. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients // *J. Thromb Haemost.* 2020. V.18(7). P.1743–1746
- Kerbikov O., Orekhov P., Borskaya E., Nosenko N. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate-to-severe COVID-19 // *International journal of hematology,* 2021. 113(3), 344–347. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03061-y> (Дата обращения на сайт: 17.11.2022)
- Klok F.A., Kruip M.J., van der Meer N.J. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Klok F.A., Kruip M.J., van der Meer N.J., Arbous M.S., Gommers D.A., Kant K.M., Kaptein F.H., Paassen J. Stals M.A., Huisman M.V., Endemane H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res.* 2020. V.191. P. 145–147.
- Kucharski A.J., Russell T.W., Diamond C., Liu Y., Edmunds J., Funk S., Eggo R.M. Centre for Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases,* 2020. 20(5), 553–558. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4) (Дата обращения на сайт: 10.11.2022)
- Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L., Bi Z., Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular

metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* 2020, 109, 531

23. Li J., Yan S., Zhang X. et al. Circulating D-Dimers Increase the Risk of Mortality and Venous Thromboembolism in Patients With Lung Cancer: A Systematic Analysis Combined With External Validation // *Front Med (Lausanne)*. 2022. 9:853941. Published 2022 Mar 2. doi:10.3389/fmed.2022.853941

24. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res.* 2020. 191: 9–14.

25. Ma R.C., Holt R.I. COVID-19 and diabetes // *Diabet. Med.* 2020, 37, 723–725.

26. Marone E.M., Rinaldi L.F. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: preliminary data and possible explanations // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020. 8: 694–695.

27. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // *J Thromb Haemost.* 2020. 18: 1995–2002.

28. Muniyappa R., Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2020. 318 (5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020> (Дата обращения на сайт: 21.10.2022)

29. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy // *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683> (Дата обращения на сайт: 19.09.2022)

30. Ren B., Yan F., Deng Z. et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan // *Circulation* 2020; 142: 181–183.

31. Rey Juan R et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications // *European journal of heart failure*, 2020. vol. 22, 12: 2205–2215. doi:10.1002/ejhf.1990

32. Spiezia L., Boscolo. A., Poletto. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure // *Thromb Haemost.* 2020. V. 120(6). P. 998–1000.

33. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., Bompard F., Revel M. P., Valle C., Gervaise A. et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Radiology*, 2021. 298(2), E70–E80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>

34. Thomas W., Varley J., Johnston A. et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom // *Thromb Res.* 2020. 191: 76–77

35. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020. 323:1061-9.

36. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA* 2020, 323, 1061.

37. Wang T., Chen R., Liu C. et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19 // *Lancet Haematol* 2020. 7: e362–e363.

38. Wichmann D., Sperhake J.P., Lu'tgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann Intern Med* 2020. 173: 268–277.

39. Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., De Salazar P.M., Cowling B.J., Lipsitch M., Leung G.M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China // *Nat. Med.* 2020, 26, 506–510.

40. Zhang L., Feng X., Zhang D., et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome // *Circulation.* 2020. 142: 114–128. Epub 2020 May 18. Erratum in: *Circulation.* 2020; 142: e33.

41. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song, B., Gu X. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study // *Lancet* 2020, 395, 1054–1062.

Контактная информация:

Озерман Агилан, магистр медицинских наук, 7М10102 - «Медицина», НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Абылай хана 15А.

e-mail: aglan.ozyerman@gmail.com

Mob.phone: 87024917726