

# Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина<sup>✉</sup>, А.И. Тарзиманова, Е.С. Огибенина, И.И. Шведов, А.А. Иванников, Н.К. Мегенеишвили, А.В. Сутулова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Целью исследования являлась оценка взаимосвязи сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) с маркером прокоагулянтного состояния – D-димером у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

**Материалы и методы.** В данное одномоментное обсервационное исследование включались взрослые пациенты, госпитализированные в университетскую клинику с верифицированным диагнозом COVID-19. Проведено сравнение групп пациентов с нормальным и повышенным CAVI. Однофакторный и многофакторный регрессионные анализы использовались для оценки связи между факторами риска и повышением уровня D-димера, отношения шансов с 95% доверительными интервалами рассчитаны для установления силы связи. За уровень статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В исследование включены 152 пациента: 64 (42,1%) мужчины и 88 (57,9%) женщин; средний возраст  $59,10 \pm 12,74$  года. У 45 (29,6%) выявлен повышенный уровень CAVI (более 9,5). Пациенты с повышенным уровнем CAVI оказались старше, в этой группе отмечено значимо больше пациентов с коморбидными заболеваниями, выше индекс коморбидности Чарлсона и уровень D-димера. По результатам проведенного анализа возраст, индекс коморбидности и уровень CAVI выше 9,5 связаны с повышенным уровнем D-димера у пациентов с COVID-19. В многофакторном регрессионном анализе CAVI более 9,5 оказался достоверным предиктором повышения D-димера у пациентов с COVID-19 (отношение шансов 2,513, 95% доверительный интервал 1,050–6,012;  $p = 0,038$ ).

**Заключение.** Впервые выявлена взаимосвязь маркера сосудистой жесткости – повышенного CAVI – с ростом уровня D-димера у больных COVID-19. Данная взаимосвязь может являться следствием эндотелиальной дисфункции и использоваться как дополнительный маркер коагулопатии, развивающейся в рамках коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, сосудистая жесткость, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, CAVI, D-димер

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Огибенина Е.С., Шведов И.И., Иванников А.А., Мегенеишвили Н.К., Сутулова А.В. Взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(7):548–553. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202292

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina<sup>✉</sup>, Aida I. Tarzimanova, Ekaterina S. Ogibenina, Ilya I. Shvedov, Alexander A. Ivannikov, Nino K. Megeneishvili, Angelina V. Sutulova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the relationship between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and the marker of procoagulant state – D-dimer in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Materials and methods.** This cross-sectional study involved adult patients admitted to the University hospital with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19. We compared groups of patients with normal and elevated CAVI. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to assess the association between risk factors and elevated D-dimer levels; odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated to determine the strength of association. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** The study included 152 patients [64 (42.1%) men and 88 (57.9%) women], mean age  $59.10 \pm 12.74$  years. 45 (29.6%) had elevated CAVI. Patients with elevated CAVI were older, had more comorbid diseases, a higher Charlson comorbidity index and D-dimer levels. Age, the comorbidity index, and CAVI above 9.5 were associated with elevated D-dimer levels in patients with COVID-19. In a multivariate logistic regression, CAVI above 9.5 was an independent predictor of increased D-dimer in patients with COVID-19 (OR 2.513, 95% CI 1.050–6.012;  $p = 0.038$ ).

**Conclusion.** In this study, for the first time, the association between a vascular stiffness marker, elevated CAVI, and increased D-dimer levels in COVID-19 patients was shown. This relationship may be a consequence of endothelial dysfunction and can be used as an additional marker of coagulopathy developing as part of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, vascular stiffness, cardio-ankle vascular index, CAVI, D-dimer

**For citation:** Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, Ogibenina ES, Shvedov II, Ivannikov AA, Megeneishvili NK, Sutulova AV. Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(7):548–553. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202292

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Брагина Анна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(903)628-94-67; e-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

✉ **Anna E. Bragina.** E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

## Введение

Сохраняющаяся высокая заболеваемость COVID-19 не теряет свою актуальность, являясь вызовом для системы здравоохранения и отдельного практикующего врача. Летальность при COVID-19 у госпитализированных больных является значительной и составляет 9–17%, а в отделении реанимации и интенсивной терапии – до 37% [1]. Описаны предикторы неблагоприятного течения и прогноза COVID-19 [2]. Тяжесть течения заболевания определяется развитием таких осложнений, как цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром, миокардит, тромбозы и тромбоземболии [3]. В метаанализе A. Kollias и соавт. показано, что суммарная распространенность венозной тромбоземболии (ВТЭ) у госпитализированных больных COVID-19 составила около 30% [4]. Это подчеркивает необходимость дальнейшего поиска как предикторов, так и ранних маркеров гиперкоагуляционного состояния при инфекции SARS-CoV-2.

К патологическим механизмам развития осложнений COVID-19 относят выраженный иммунный и воспалительный ответ, эндотелиит и/или эндотелиальную дисфункцию, активацию комплемента и развитие гиперкоагуляции [5, 6]. Поражение сосудистой стенки с увеличением ее жесткости при COVID-19 продемонстрировано в ряде небольших исследований. Так, повышение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) по сравнению с контрольной группой выявлено у молодых пациентов с COVID-19 [7], а также у больных COVID-19 пожилого возраста [8]. Помимо кфСПВ существуют другие способы измерения артериальной жесткости, одним из которых является вычисление сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index – CAVI) [9]. Его преимуществом является меньшая зависимость от уровня артериального давления, а также квалификации специалиста, проводящего измерение [10]. В работе E. Aydın и соавт. [11] выявлен достоверно более высокий CAVI в группе с COVID-19 по сравнению с группой контроля, причем этот показатель оказался выше в группе тяжелого течения по сравнению с легким и среднетяжелым течением. Авторами высказано мнение о функциональном повышении CAVI в связи с эндотелиальной дисфункцией при COVID-19 [11].

Все эти данные позволяют говорить о нарастании жесткости сосудистой стенки в ходе коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Повреждение сосудистой стенки сопровождается дезинтеграцией эластина, накоплением компонентов деградации коллагена и незрелых коллагеновых волокон, что в итоге реализуется путем увеличения жесткости сосудистой стенки. Эти процессы хорошо известны при многих сердечно-сосудистых заболеваниях: артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), атеросклеротическом поражении сосудов [12]. Интерес представляет оценка артериальной жесткости у больных COVID-19, а также ее связь с развитием других проявлений поражения сосудов, в том числе дисфункции эндотелия. Патологическая гиперкоагуляция, приводящая к осложнениям коронавирусной болезни COVID-19, рассматривается в качестве одного из состояний, обусловленных эндотелиальной дисфункцией [5], поэтому представляет интерес изучение связи артериальной жесткости и патологической гиперкоагуляции при COVID-19.

**Цель исследования** – оценка взаимосвязи CAVI с маркером прокоагулянтного состояния – D-димером у госпитализированных пациентов с COVID-19.

## Материалы и методы

В одномоментное наблюдательное исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет), госпитализированные в Университетскую клиническую больницу №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2021 и 2022 г., с лабораторно или клинически подтвержденным диагнозом COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №01-22 от 20.01.2022.

Критериями невключения являлись состояния, препятствующие точной оценке CAVI [13]: тяжелое течение COVID-19 на момент госпитализации; фибрилляция предсердий; заболевания артерий нижних конечностей с двусторонним снижением лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9; тяжелая степень недостаточности аортального клапана.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Подзолков Валерий Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0758-5609

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9536-8307

**Огибенина Екатерина Сергеевна** – зав. отд.-нием Университетской клинической больницы №4. ORCID: 0000-0002-2129-818X

**Шведов Илья Игоревич** – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9722-6097

**Иванников Александр Александрович** – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-9738-1801

**Мегенеишвили Нино Кахабериевна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-6667-4257

**Сутулова Ангелина Викторовна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-3321-0445

**Valery I. Podzolkov.** ORCID: 0000-0002-0758-5609

**Aida I. Tazimanova.** ORCID: 0000-0001-9536-8307

**Ekaterina S. Ogibenina.** ORCID: 0000-0002-2129-818X

**Ilya I. Shvedov.** ORCID: 0000-0001-9722-6097

**Alexander A. Ivannikov.** ORCID: 0000-0002-9738-1801

**Nino K. Megeneishvili.** ORCID: 0000-0002-6667-4257

**Angelina V. Sutulova.** ORCID: 0000-0003-3321-0445

Пациентам проводились лабораторные и инструментальные обследования, а также лечение в соответствии с действовавшими на момент включения пациентов временными методическими рекомендациями Минздрава России [14]. Дополнительно проведена оценка артериальной жесткости с помощью измерения CAVI с использованием сфигмоманометра Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Отдельно оценивался CAVI на правых и левых конечностях (R-CAVI и L-CAVI соответственно), результирующий CAVI вычислялся как максимальное из значений R-CAVI и L-CAVI.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета SPSS 20.0 (IBM). Распределения оценивались по критерию Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратического отклонения либо в виде медианы и межквартильного интервала, качественные – в виде процентного соотношения. Для количественных переменных значимость различий между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента или критерию Манна–Уитни, для качественных – по критерию  $\chi^2$ . Однофакторный и многофакторный логистические регрессионные анализы использовались для оценки связи между факторами риска и повышением уровня D-димера. Для оценки силы связи рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). За уровень статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

## Результаты

Первоначально проанализированы данные 202 пациентов. В дальнейшем в соответствии с критериями исключены 50 пациентов (15 – не измерен CAVI, 11 – недостоверные результаты CAVI, 15 – лодыжечно-плечевой индекс  $< 0,9$  на момент измерения CAVI, 5 – фибрилляция предсердий по данным электрокардиограммы на момент измерения, 1 – отсутствие ключевых данных в истории болезни, 3 – тяжелое течение COVID-19).

Всего в анализ включены 152 пациента: 64 (42,1%) мужчины и 88 (57,9%) женщины. Средний возраст составил  $59,10 \pm 12,74$  года. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием являлась АГ (63,8%). Помимо этого у пациентов с одинаковой частотой встречались СД (15,8%), хроническая болезнь почек – ХБП (15,8%) и анемия (15,5%). Несмотря на высокий процент пациентов с АГ, только у 22,7% больных зафиксировано повышение артериального давления на момент поступления, что может объясняться тем, что большинство пациентов с АГ (78,7%) получали антигипертензивную терапию до госпитализации.

Среди 152 пациентов, включенных в исследование, у 45 (29,6%) выявлен повышенный уровень CAVI (более 9,5). Из 119 пациентов, которым измерен уровень D-димера в крови, у 50 (42,0%) выявлено превышение верхней границы референсного диапазона. Большинство пациентов в исследовании имели 2-ю степень поражения легких на компьютерной томографии – КТ (59,9%), степень поражения легких КТ-1 выявлена у 29,6%, КТ-3 – у 10,5% пациентов. В соответствии с критериями исключения из исследования исключены пациенты с обширным поражением легких (КТ-4), также среди госпитализированных пациентов отсутствовали больные без поражения легких (КТ-0).

Из 152 пациентов, включенных в исследование, 151 пациент получал антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (99,3%). Медианная доза анти-

коагулянтов составила 8000 анти-Ха МЕ [8000; 12000]. Большинство (85,4%) пациентов получали промежуточные/терапевтические дозы антикоагулянтов.

В табл. 1 приведены результаты сравнения групп с нормальным и повышенным CAVI. Пациенты с повышенным уровнем CAVI оказались достоверно старше, в этой группе отмечено значимо больше пациентов с коморбидными заболеваниями, а именно АГ, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями и ХБП, что выражалось также в достоверно более высоком значении индекса коморбидности Чарлсона. Также у данной группы пациентов оказался достоверно ниже уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI, достоверно выше уровень D-димера и больше частота повышения D-димера сверх референсных значений.

С целью дальнейшего изучения связи повышения уровня CAVI, а также других возможных факторов с прокоагулянтным статусом в виде повышенного уровня D-димера проведен однофакторный анализ, по результатам которого возраст (ОШ 1,038, 95% ДИ 1,006–1,071;  $p=0,020$ ), индекс коморбидности Чарлсона (ОШ 1,331, 95% ДИ 1,048–1,691;  $p=0,019$ ) и  $CAVI \geq 9,5$  (ОШ 2,822, 95% ДИ 1,282–6,209;  $p=0,010$ ) значимо ассоциированы с повышенным уровнем D-димера у пациентов с COVID-19.

Ранее несколько работ показали линейную зависимость CAVI от возраста [9, 10, 15]. Учитывая сильную корреляцию CAVI и возраста (коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,685$ ;  $p=0,000$ ), а также CAVI и индекса коморбидности Чарлсона (коэффициент корреляции Спирмена  $r=0,645$ ;  $p=0,000$ ), возраст и индекс коморбидности Чарлсона не включались в многофакторную модель вместе с CAVI. Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении повышения уровня D-димера приведены в табл. 2.

В результате  $CAVI \geq 9,5$  оказалась достоверным предиктором повышения D-димера у пациентов с COVID-19 независимо от пола, уровня С-реактивного белка (СРБ), нейтрофилов и наличия АГ или ИМ в анамнезе (ОШ 2,513, 95% ДИ 1,050–6,012;  $p=0,038$ ).

## Обсуждение

Артериальная жесткость является показателем состояния сосудистой стенки, а также интегральным показателем сердечно-сосудистого риска [9]. В ряде исследований показана связь эндотелиальной дисфункции с артериальной жесткостью [16, 17]. «Золотым стандартом» оценки артериальной жесткости является измерение кфСПВ [9]. Вычисление CAVI с помощью устройства VaSera является еще одним методом неинвазивного измерения артериальной жесткости. В нашей работе, опираясь на результаты крупнейшего на настоящий момент исследования предиктивной способности CAVI в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов CAVI-J [18], мы использовали уровень CAVI, равный 9,5, как точку отсечения для разделения пациентов на группы с нормальным и повышенным CAVI.

В нашем исследовании произведена оценка CAVI у больных COVID-19, а также исследована связь CAVI с таким показателем прокоагулянтного состояния, как D-димер. По результатам проведенного анализа пациенты с COVID-19 и  $CAVI \geq 9,5$  оказались старше и имели большее количество сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ИМ, инсульт в анамнезе, а также чаще страдали онкологическими заболеваниями и ХБП, что выражалось в более высоком значении индекса коморбидности Чарлсона в данной группе. Данные результаты согласуются с прове-

**Таблица 1. Характеристики обследованной когорты пациентов и сравнение групп CAVI<9,5 и CAVI≥9,5****Table 1. Characteristics of the examined patient cohort and comparison of CAVI<9.5 and CAVI≥9.5 groups**

	Общая когорта (n=152)	CAVI<9,5 (n <sub>1</sub> =107)	CAVI≥9,5 (n <sub>2</sub> =45)	p
Возраст, лет	59,10±12,74	54,81±11,59	69,29±9,07	0,000
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	64 (42,1)/88 (57,9)	48 (44,9)/59 (55,1)	16 (35,6)/29 (64,4)	0,289
Койко-день, дни	12,00 [9,00; 14,75]	11,00 [9,00; 14,00]	13,00 [9,00; 15,50]	0,191
АГ, абс. (%)	97 (63,8)	59 (55,1)	38 (84,4)	0,001
СД 2-го типа, абс. (%)	24 (15,8)	16 (15,0)	8 (17,8%)	0,663
ИМ в анамнезе, абс. (%)	11 (7,2)	4 (3,7)	7 (15,6)	0,010
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, абс. (%)	3 (2,0)	1 (0,9)	2 (4,4)	0,156
Онкологические заболевания в анамнезе, абс. (%)	2 (2,9)	0 (0,0)	2 (8,3)	0,047
ХБП, абс. (%)	24 (15,8)	12 (11,2)	12 (26,7)	0,017
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,59 [25,90; 34,83]	28,60 [25,88; 32,39]	28,58 [26,07; 31,39]	0,741
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [0,00; 2,00]	3,00 [2,00; 4,00]	0,000
САД, мм рт. ст.	121,00 [120,00; 130,00]	120,00 [116,25; 130,00]	125,00 [120,00; 135,00]	0,058
ЧСС, уд/мин	80,00 [75,00; 89,00]	82,00 [75,00; 90,75]	80,00 [73,00; 85,00]	0,115
SpO <sub>2</sub> , %	94,00 [93,00; 96,00]	94,00 [93,00; 96,00]	94,00 [92,00; 96,00]	0,335
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	4,20 [2,82; 7,35]	4,10 [2,83; 7,51]	4,23 [2,66; 7,10]	0,753
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	171,00 [136,50; 226,50]	175,50 [137,50; 227,75]	165,00 [135,50; 225,50]	0,514
СОЭ, мм/ч	28,00 [24,00; 33,00]	28,00 [23,75; 33,00]	30,00 [23,50; 37,00]	0,498
СРБ, мг/л	20,0000 [7,78; 46,33]	19,80 [7,00; 50,57]	24,50 [9,78; 45,45]	0,483
Анемия, абс. (%)	16 (15,5)	9 (12,3)	7 (23,3)	0,161
D-димер, мг/л	0,42 [0,29; 0,80]	0,38 [0,26; 0,78]	0,59 [0,39; 0,80]	0,008
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72,62±16,45	75,13±16,46	66,64±14,98	0,003

*Примечание.* ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом.

денными ранее оценками CAVI в общей популяции. Так, в ряде исследований показана связь повышения CAVI с возрастом [10, 15], а также наличием сердечно-сосудистых заболеваний [15, 19].

Помимо этого у пациентов с COVID-19 и CAVI≥9,5 выявлен повышенный уровень D-димера. По результатам нашего исследования возраст и уровень CAVI≥9,5 оказались значимо ассоциированы с повышенным уровнем D-димера. Аналогичные результаты связи CAVI с D-димером у больных COVID-19 в литературе отсутствуют. Тем не менее связь CAVI с уровнем D-димера продемонстрирована в работах, проведенных до пандемии COVID-19. Так, в исследовании А. Аукап и соавт. CAVI значимо выше у пациентов с ВТЭ по сравнению с группой контроля, а также оказался независимым предиктором развития ВТЭ [20], а в исследовании S. Hayashi выявлена достоверная корреляционная связь CAVI с концентрацией D-димера у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки [21]. И, наконец, в рамках фрагмента отечественного исследования ЭССЕ-РФ показана связь CAVI и кфСПП с уровнем D-димера [22].

D-димер как продукт деградации фибрина повышается не только при венозных тромбозах крупных сосудов, но и вследствие микротромбоза мелких сосудов и капилляров. Показано, что COVID-19 вызывает повре-

**Таблица 2. Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении повышения уровня D-димера****Table 2. Multi-factor logistic regression results for D-dimer level rise**

	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,589	0,690–3,659	0,276
АГ	1,832	0,692–4,852	0,223
ИМ в анамнезе	1,046	0,235–4,666	0,953
Уровень нейтрофилов крови	1,008	0,890–1,141	0,906
СРБ	1,007	0,997–1,016	0,175
СКФ (СКД-ЕРІ)	0,991	0,964–1,019	0,529
Повышенный CAVI (выше 9,5)	2,513	1,050–6,012	0,038

ние эндотелия легких и тромбоз микрососудистого русла с образованием фибриновых тромбов, что в свою очередь приводит к повышению уровня D-димера [6]. Также P. Demelo-Rodríguez и соавт. установили, что у большинства пациентов с COVID-19 с повышением D-димера более 1000 нг/мл отсутствовал тромбоз глубоких вен [23], что позволило высказать предположение о связи повышения уровня D-димера с эндотелиальной дисфункцией.

Учитывая данные о корреляции уровня СРБ как маркера воспалительного процесса с уровнем D-димера у пациентов с COVID-19 [24], проведен многофакторный анализ для исключения влияния воспалительного процесса на связь CAVI и уровня D-димера. В результате уровень CAVI  $\geq 9,5$  в 2,51 раза повышал шансы наличия уровня D-димера выше референсных значений независимо от пола, уровня СРБ, нейтрофилов крови, а также АГ или ИМ в анамнезе, что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора гиперкоагуляционного состояния и тромбозомобилических событий.

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании у пациентов, несмотря на повышение D-димера, отсутствовали подтвержденные тромботические осложнения. Это может объясняться, с одной стороны, приведенными данными о частом развитии микротромбоза мелких сосудов и капилляров у пациентов с COVID-19, который не выявляется современными рутинными методами диагностики, а с другой – использованием антикоагулянтов в лечении пациентов, включенных в исследование, в соответствии со стандартом ведения пациентов с COVID-19 Минздрава России [14].

### Ограничения исследования

Ограничениями исследования являлись одноцентровый характер, отсутствие части данных в медицинской документации и невозможность измерения артериальной жесткости в палате у постели больного, а также в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с соблюдением методики измерения CAVI [25]. Таким образом популяция исследуемых пациентов ограничивалась группой госпитализированных пациентов с COVID-19 средней тяжести.

### Заключение

Впервые выявлена взаимосвязь маркера сосудистой жесткости – повышенного CAVI – с ростом уровня D-димера у больных COVID-19. Данная взаимосвязь может являться следствием эндотелиальной дисфункции и использоваться как дополнительный маркер коагулопатии, развивающейся в рамках коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. С учетом имеющихся ограничений полученные данные требуют уточнения в более крупных исследованиях.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №01-22 от 20.01.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol 01-22, 20.01.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ВТЭ – венозная тромбозомболия  
ДИ – доверительный интервал  
ИМ – инфаркт миокарда  
КТ – компьютерная томография  
кфСПВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны  
ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРБ – С-реактивный белок  
ХБП – хроническая болезнь почек  
CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alimohamadi Y, Tola NH, Abbasi-Ghahramanloo A, et al. Case fatality rate of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2021;62(2):E311-20. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627
2. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(6):825-30 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03
3. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. DOI:10.1172/JCI137244
4. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med (UK).* 2021;26(4):415-25. DOI:10.1177/1358863X21995566
5. Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. DOI:10.3389/fcvm.2021.785738
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Eng J Med.* 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/nejmoa2015432

7. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H404-10. DOI:10.1152/AJPHHEART.00897.2020
8. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med*. 2021;290(2):437-43. DOI:10.1111/joim.13275
9. Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovasc Ther Prev*. 2016;15(2):4-19. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
10. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):155-68. DOI:10.5551/jat.32797
11. Aydın E, Kant A, Yılmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022;68(1):73-6. DOI:10.1590/1806-9282.20210781
12. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc Pharmacol*. 2016;77:1-7. DOI:10.1016/j.vph.2015.11.083
13. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2016;80(6):1420-6. DOI:10.1253/circj.CJ-15-1257
14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (12.09.2022)», утв. Минздравом России 2021. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf). Ссылка активна на 27.11.2022 [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 12 (12.09.2021)", utv. Minzdravom Rossii. 2021. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf). Accessed: 27.11.2022 (in Russian)].
15. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Dis*. 2011;11. DOI:10.1186/1471-2261-11-51
16. McEniery CM, Wallace S, MacKenzie IS, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48(4):602-8. DOI:10.1161/01.HYP.0000239206.64270.5f
17. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, et al. Nitric Oxide Regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation*. 2002;105(2):213-7. DOI:10.1161/hc0202.101970
18. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, et al. Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16). DOI:10.1161/JAHA.120.020103
19. Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens*. 2019;21(1):16-24. DOI:10.1111/jch.13425
20. Aykan AÇ, Hatem E, Kalaycıoğlu E, et al. Assessment of arterial stiffness in patients with venous thromboembolism: Separate or continuous circuits? *Phlebology*. 2017;32(5):316-21. DOI:10.1177/0268355516652033
21. Hayashi S. Significance of plasma D-dimer in relation to the severity of atherosclerosis among patients evaluated by non-invasive indices of cardio-ankle vascular index and carotid intima-media thickness. *Int J Hematol*. 2010;92(1):76-82. DOI:10.1007/s12185-010-0622-9
22. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиологический вестник*. 2018;13(1):5 [Zairova AR, Rogoza AN, Dobrovolsky AB, et al. Arterial stiffness and vascular aging in relation to coagulogical CVD risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF. *Kardiologicheskii vestnik*. 2018;13(1):5 (in Russian)]. DOI:10.17116/cardiobulletin20181315-15
23. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res*. 2020;19:23-6. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.018
24. Hasan HA, Almubarak N, Jeber MA. The Relationship Between ESR and C-Reactive Protein With Variable Level of D-Dimer in Covid-19. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland)*. 2021;74(12):3172-8. DOI:10.36740/wlek202112109
25. Бухтияров И.В., Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., и др. Метод объемной сфигмографии в медицине труда. Методические рекомендации. М.: Научно-исследовательский институт медицины труда, 2015 [Bukhtiarov IV, Izmerov NF, Kuz'mina LP, et al. Metod ob'iemnoi sfigmografii v meditsine truda. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow: Nauchno-issledovatel'skii institut meditsiny truda, 2015 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2022



OMNIDOCTOR.RU