

Предикторы тромботических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

С. С. Петриков¹, А. А. Иванников^{1,2}, А. И. Тарзиманова², А. Ю. Буланов¹, И. П. Михайлов¹, Л. А. Данданян¹, Х. Г. Алиджанова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. COVID-19 индуцирует прокоагулянтное состояние, что может приводить к развитию тромботических осложнений, однако работ, посвященных риску их развития в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции, немного.

Цель исследования. Целью данного ретроспективного исследования являлась оценка риска развития артериальных и венозных тромботических осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель, в условиях отделения неотложной сосудистой хирургии НИИ СП имени Н. В. Склифосовского.

Материалы и методы. В исследование включено 145 пациентов: 83 (57,2%) мужчины, 62 (42,8%) женщины. Медиана возраста у мужчин составила 65,0 [57,0; 72,0] года; для женщин – 73,5 [62,3; 82,0] года ($p = 0,003$). Доля лиц старше 65 лет составила 84 (57,9%) пациента. У 19 (13,1%) пациентов диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, у 79 (54,5%) – артериальный тромбоз смешанного генеза, у 46 (31,7%) – венозный тромбоз, и у 18 (12,4%) – тромбоз вен. В группе пациентов, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель, анти тромботические препараты принимали 45 (58,44%) пациентов. Основными сопутствующими заболеваниями в обеих группах были артериальная гипертензия (АГ) (83,44%), хроническая болезнь почек (82,06%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (62,06%).

Результаты. Выявлена статистически значимая средняя корреляционная взаимосвязь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и концентрацией гемоглобина ($r = -0,326$; $p = 0,006$) и расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,300$; $p = 0,010$). COVID-19 давностью более 12 недель не является фактором риска (ФР) развития артериального тромбоза (ОШ = 1,01; 95% ДИ: 0,552–1,940; $p = 0,987$). У пациентов, перенесших COVID-19 более 12 недель, ФР развития тромбоза периферических артерий были: АГ (ОШ = 6,923; 95% ДИ: 1,3842–34,6300; $p = 0,018$), ИБС (ОШ = 9,867; 95% ДИ: 3,1272–31,1310; $p < 0,001$), фибрилляция предсердий (ОШ = 3,875; 95% ДИ: 1,141–13,170; $p = 0,030$), курение (ОШ = 5,855; 95% ДИ: 1,201–28,550; $p = 0,029$). Также установлено, что перенесенная новая коронавирусная инфекция не является ФР развития венозного тромбоза (ОШ = 0,733; 95% ДИ: 0,364–1,479; $p = 0,386$).

Заключение. Перенесенный более 12 недель назад COVID-19 изолированно не является убедительным предиктором развития острых артериальных и венозных тромботических событий. Статистически значимыми ФР их возникновения у пациентов являются сопутствующие заболевания, такие как АГ, ИБС, фибрилляция предсердий, а также модифицируемые факторы образа жизни, такие как курение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, постковидное состояние, тромбоз, анемия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of thrombotic events in patients with post-COVID condition

S. S. Petrikov¹, A. A. Ivannikov^{1,2}, A. I. Tarzimanova², A. Yu. Bulanov¹, I. P. Mikhaylov¹, L. A. Dandanyan¹, H. G. Alidzhanova¹

¹Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. COVID-19 induces a procoagulant state, which can lead to various thrombotic and thromboembolic complications, however, there are just a few studies and papers devoted to COVID-19 long-term thrombotic complications.

Purpose. To assess COVID-19, that was experienced more than 12 weeks ago, as a risk factor for developing arterial and venous thrombotic events in the setting of Vascular Surgery Department of N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Materials and Methods. The study included 145 patients, 83 (57.2%) were male, 62 (42.8%) were female. Mean age of men was 65.0 [57.0; 72.0] years, mean age of women – 73.5 [62.3; 82.0] years ($p = 0.003$); 84 patients (57.9%) were older than 65 years. 19 patients (13.1%) were diagnosed with pulmonary embolism, 79 (54.5%) with arterial thrombosis of mixed genesis, 46 (31.7%) with venous thrombosis, 18 (12.4%) were diagnosed with thrombophlebitis. In the group of patients with history of COVID-19 12 or more weeks ago 45 (58.44%) were taking antithrombotic medications. The most common comorbidities were arterial hypertension (83.44%), chronic kidney disease (82.06%) and coronary artery disease (62.06%).

Results. A statistically significant mean correlation was found between anti-SARS-CoV-2 IgG and hemoglobin ($r = -0.326$; $p = 0.006$) and between anti-SARS-CoV-2 IgG and glomerular filtration rate ($r = -0.300$; $p = 0.010$). COVID-19, that was experienced 12 and more weeks ago, is not a statistically significant predictor of arterial (OR = 1.01; 95% CI: 0.552–1.940; $p = 0.987$) and venous (OR = 0.733; 95% CI: 0.364–1.479; $p = 0.386$) thrombotic events. Main risk factors for developing thrombotic events in those patients were comorbidities and predisposing factors: arterial hypertension (OR = 6.923; 95% CI: 1.3842–34.630; $p = 0.018$), coronary artery disease (OR = 9.867; 95% CI: 3.1272–31.1310; $p < 0.001$), atrial fibrillation (OR = 3.875; 95% CI: 1.141–13.170; $p = 0.030$), and smoking (OR = 5.855; 95% CI: 1.201–28.550; $p = 0.029$).

Conclusion. Alone, COVID-19, that was experienced more than 12 weeks ago, as not a strong predictor of developing arterial and venous thrombotic events. However, in patients with comorbidities, such as arterial hypertension, coronary artery disease and atrial fibrillation, and in presence of predisposing modifying lifestyle factors, such as smoking, there is a statistically significant risk of various thrombotic events.

KEY WORDS: COVID-19, postcovid, thrombosis, anemia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Сокращения

95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.
АГ – артериальная гипертензия.
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия.
БАК – биохимический анализ крови.
ВТЭ – венозная тромбоэмболия.
ИБС – ишемическая болезнь сердца.
НМГ – низкомолекулярный гепарин.
ОАК – общий анализ крови.
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.
ОПП – острое почечное повреждение.
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.
ОШ – отношение шансов.
ПКА – парциальная красноклеточная аплазия костного мозга.
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.
ТГВ – тромбоз глубоких вен.
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.
ФП – фибрилляция предсердий.
ФР – фактор риска.
ХБП – хроническая болезнь почек.
Hb – гемоглобин.

Введение

COVID-19 индуцирует прокоагулянтное состояние, что приводит к развитию тромбоэмболических осложнений [1]. Основными механизмами развития протромботических состояний считают:

- 1) прямое воздействие вируса *SARS-CoV-2* на тромбоциты с их последующей активацией;
- 2) повреждение эндотелиальных клеток с последующей активацией внутреннего каскада коагуляции;
- 3) диффузный выброс провоспалительных цитокинов, т. н. цитокиновый шторм, приводящий к повышенному синтезу фибриногена и дополнительному повреждению эндотелия;
- 4) активацию системы комплемента [2].

Данные по распространенности тромбоэмболических событий в остром периоде новой коронавирусной инфекции различны. В мультицентровом проспективном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что из 150 пациентов с подтвержденным COVID-19, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у 25 (16,7%) диагностировали тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), у 3 (2,0%) – тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Авторы показали, что у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) имелась более высокая статистически значимая распространенность ТЭЛА по сравнению с больными без ОРДС – 11,7 и 2,1% соответственно. Однако частота развития артериальных и венозных тромбозов, равно как и кровотечений, статистически не различалась [3].

Klok *et al.* (2020), обследовав больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, выявили, что, несмотря на назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с целью профилактики тромбозов у больных с COVID-19, среди 184 пациентов, включенных в исследование, тромботические осложнения встречались у 31% пациентов. Тромботическими осложнениями в данном исследовании считали ТЭЛА, ТГВ голени, ишемический инсульт, инфаркт миокарда и системную артериальную эмболию. Острая ТЭЛА составила 81% всех наблюдаемых осложнений ($n = 25$) [4].

Работ, посвященных риску развития тромботических осложнений у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, немного. В исследовании Rashidi *et al.* (2021) частота развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) спустя 45 дней после выписки больных с COVID-19 из стационара составила 0,2% [5]. Vlachou *et al.* (2021), обследовав 370 больных, описали всего 4 случая развития ТЭЛА у пациентов, выписанных из больницы [6]. Roberts *et al.* (2020) провели ретроспективный анализ 1877 выписок пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

Авторы показали, что распространенность ВТЭ составила 4,8 на тысячу пациентов [7]. В тоже время сообщения об артериальных тромботических осложнениях после перенесенного COVID-19 практически отсутствуют [8].

Цель исследования

Оценить риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное поперечное исследование на базе отделения неотложной сосудистой хирургии НИИ СП имени Н. В. Склифосовского. Исходно сформированная база данных включала пациентов, госпитализированных в отделение в 2021 году. Данные агрегировались из компьютерной информационной системы «Единая медицинская информационно-аналитическая система» (ЕМИАС) в таблицу, созданную в программе Microsoft Excel 365.

Критерии включения пациентов в основную группу:

- давность перенесенной новой коронавирусной инфекции более 12 недель;
- диагноз артериального и венозного тромбоза, ТЭЛА, тромбофлебита;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- давность перенесенной новой коронавирусной инфекции менее 12 недель;
- поступление в стационар с заболеванием, не связанным с тромботическими осложнениями (аневризма аорты, аневризма периферических артерий, критический атеросклероз брахиоцефальных артерий).

В исследование включено 145 пациентов: 83 (57,2%) – мужчины и 62 (42,8%) – женщины. Медиана возраста у мужчин составила 65,0 [57,0; 72,0] года; для женщин – 73,5 [62,3; 82,0] года ($p = 0,003$). Доля лиц старше 65 лет составила 84 (57,9%) пациента. По результатам лабораторного анализа, в зависимости от уровня IgG к *SARS-CoV-2* сформировано две группы. Так, в первую (основную) группу вошли 77 (53,1%) пациентов с уровнем IgG *SARS-CoV-2* выше 10, во вторую (группу сравнения) были включены 68 (46,9%) пациентов с уровнем IgG *SARS-CoV-2* менее 10. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам при поступлении выполнено общеклиническое обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, осмотр, взятие общего (ОАК) и биохимического анализов крови (БАК), коагулограммы. В ОАК

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

	Всего (n = 145, 100%)	I группа (n = 77, 53,1%)	II группа (n = 68, 46,9%)	p-value
Мужчины	83 (57,2%)	43 (55,8%)	40 (58,8%)	0,717
Женщины	62 (42,8%)	34 (44,2%)	28 (41,2%)	
Возраст	Мужчины – 65 [57,0; 72,0]	67 [58,0; 76,0]	64,5 [56,5; 69,0]	0,258
	Женщины – 73,5 [62,3; 82,0]	74 [63,5; 82,8]	70 [53,8; 81,3]	0,645
Артериальная гипертензия	121 (83,44%)	66 (85,71%)	55 (80,88%)	0,435
Ишемическая болезнь сердца	90 (62,06%)	52 (67,53%)	38 (55,88%)	0,149
Хроническая сердечная недостаточность	41 (28,27%)	24 (31,16%)	17 (25,00%)	0,410
Фибрилляция предсердий	35 (24,13%)	18 (23,37%)	17 (25,00%)	0,380
Хроническая болезнь почек	119 (82,06%)	67 (87,00%)	52 (76,47%)	0,104
Сахарный диабет II типа	23 (15,86%)	15 (19,48%)	8 (11,76%)	0,204
Постинфарктный кардиосклероз	25 (17,24%)	14 (18,18%)	11 (16,17%)	0,750
Перенесенный ОНМК	21 (14,48%)	14 (18,18%)	7 (10,29%)	0,128
Онкологическое заболевание	13 (8,96%)	8 (10,38%)	5 (7,35%)	0,523

и БАК оценивали основные лабораторные параметры, такие как уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, абсолютное и относительное количество нейтрофилов и лимфоцитов, уровень общего белка, альбумина, общего билирубина, аспартата минотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина, лактатдегидрогеназы, мочевины, уровень IgG к вирусу SARS-CoV-2.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Jamovi 2.0.1 для операционной системы macOS BigSur 11.5.2. Для представления количественных данных использовалась медиана с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1: Q3]). Представление качественных данных осуществлялось с помощью указания абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Сравнение количественных данных производили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера (при частоте ожидаемых явлений ниже 5), критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (при частоте ожидаемых явлений, равной 6–9) и критерий χ^2 Пирсона (при частоте ожидаемых явлений более 10). Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента корреляции Пирсона для нормально распределенных выборок и коэффициента корреляции Спирмена для выборок с ненормальным распределением. Для определения рисков был использован метод биномиальной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-ного ДИ. Для всех критериев использован уровень статистической значимости 5%, статистические различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты

Из представленной таблицы 1 видно, что у 145 пациентов наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Статистически значимых различий по частоте сопутствующих заболеваний между группами обнаружено не было.

Таблица 2
Частота тромботических осложнений в группах

Основной диагноз	Всего (n = 145)	I группа (n = 77, 53,1%)	II группа (n = 68, 46,9%)	p-value
ТЭЛА	19 (13,10%)	11 (14,28%)	8 (11,76%)	$p = 0,653$
Тромбофлебит	18 (12,40%)	11 (14,28%)	7 (10,29%)	$p = 0,467$
Артериальный тромбоз	79 (54,50%)	42 (54,54%)	37 (54,41%)	$p = 0,987$
Венозный тромбоз	46 (31,70%)	22 (28,57%)	24 (35,29%)	$p = 0,385$

В исследование включено 19 (13,1%) пациентов с диагностированной ТЭЛА, 79 (54,5%) – с артериальным тромбозом смешанного генеза, 46 (31,7%) – с венозным тромбозом и 18 (12,4%) – с тромбофлебитом, частота тромботических осложнений в группах представлена в таблице 2.

Статистических различий по тромботическим осложнениям между группами не обнаружено. Для профилактики тромбозов 67 (46,2%) пациентов принимали дезагреганты и (или) антикоагулянты до госпитализации. Анти тромботическую терапию достоверно чаще принимали пациенты I группы – 45 (58,44%), чем больные II группы – 22 (32,35%) ($p = 0,002$).

Количество заболеваний в общей группе варьировало от 1 до 8. Как видно из рисунка 1, в среднем количество заболеваний на одного пациента составило 3 (АГ + ИБС + ХБП) и между группами статистически не различалось.

Рассчитанная по формуле СКД-EPI скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), в I группе составила 67,0 [50,0; 81,0] (мл/мин/1,73 м²), во II группе – 68,1 [46,0; 82,4] (мл/мин/1,73 м²) ($p = 0,906$). При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена была выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем IgGk SARS-CoV-2 и уровнем рСКФ ($r = -0,300$; $p = 0,010$) (рис. 2).

Таким образом, у всех больных как в общей группе, так и отдельно по группам рСКФ соответствовала ХБП С2. Но при наличии у пациента IgGk SARS-CoV-2 выше 10, рСКФ имела тенденцию к снижению.

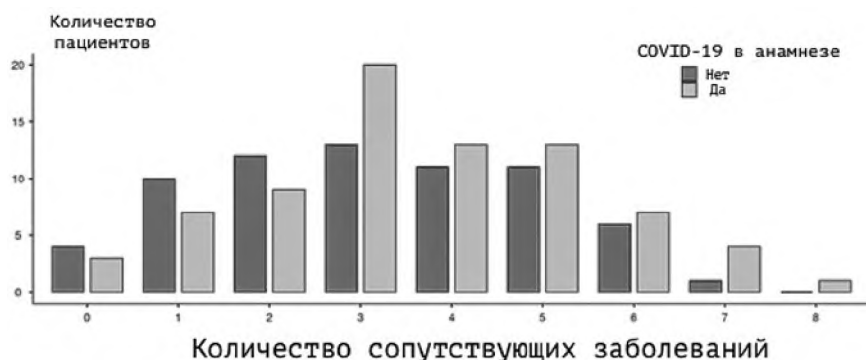


Рисунок 1. Распределение количества заболеваний на одного пациента.

Лабораторные показатели

При оценке основных лабораторных показателей ОАК и БАК были обнаружены статистически значимые различия между уровнем гемоглобина (Hb) – 128 [112; 137] и 141 [127; 151] ($p < 0,001$), количеством эритроцитов – 4,31 [3,67; 4,69] и 4,66 [4,35; 5,07] ($p < 0,001$), гематокритом (Ht) – 37,80 [33,20; 42,30] и 42,50 [39,70; 45,40] ($p < 0,001$) и концентрацией общего белка в I и II группах соответственно (рис. 3, табл. 3).

Была выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 выше 10 и уровнем гемоглобина ($r = -0,326$; $p = 0,006$) (рис. 4).

Сниженный уровень Hb в I группе определялся чаще – у 40 (51,9%) пациентов, в то время как во II группе – у 18 (26,5%) ($p = 0,002$). Шансы

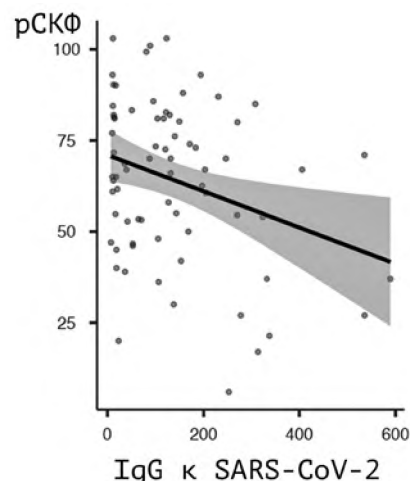


Рисунок 2. Отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и СКФ (рассчитанной по формуле CKD-EPI).

выявления сниженного уровня Hb при наличии COVID-19 в анамнезе были выше в 3,2 раза (ОШ = 3,259; 95% ДИ: 1,579–6,726; $p = 0,002$). Однако корреляционной взаимосвязи между рСКФ и Hb обнаружено не было ($r = 0,068$; $p = 0,607$).

Анализ предикторов развития тромботических осложнений

Артериальный тромбоз периферических артерий

Из результатов регрессионного анализа следует, что сам по себе COVID-19 давностью более 12 недель не является фактором риска (ФР) развития артериального тромбоза (ОШ = 1,010; 95% ДИ: 0,552–1,940; $p = 0,987$).

ФР развития тромбоза периферических артерий в I группе были: АГ (ОШ = 6,923; 95% ДИ: 1,3842–34,6300; $p = 0,018$), ИБС (ОШ = 9,867; 95% ДИ: 3,1272–31,1310; $p < 0,001$), ФП (ОШ = 3,875; 95% ДИ: 1,141–13,170; $p = 0,030$), курение (ОШ = 5,85; 95% ДИ: 1,201–28,550; $p = 0,029$). Во II группе ФР развития тромбоза периферических артерий были: АГ (ОШ = 9,625; 95% ДИ: 1,9361–47,8490; $p = 0,006$), ИБС (ОШ = 8,861; 95% ДИ: 2,944–26,670; $p < 0,001$), ФП (ОШ = 5,681; 95% ДИ: 1,453–22,210; $p = 0,013$) (табл. 4).

Венозный тромбоз

COVID-19 давностью более 12 недель не являлся предиктором развития венозного тромбоза (ОШ = 0,733; 95% ДИ: 0,364–1,479; $p = 0,386$).

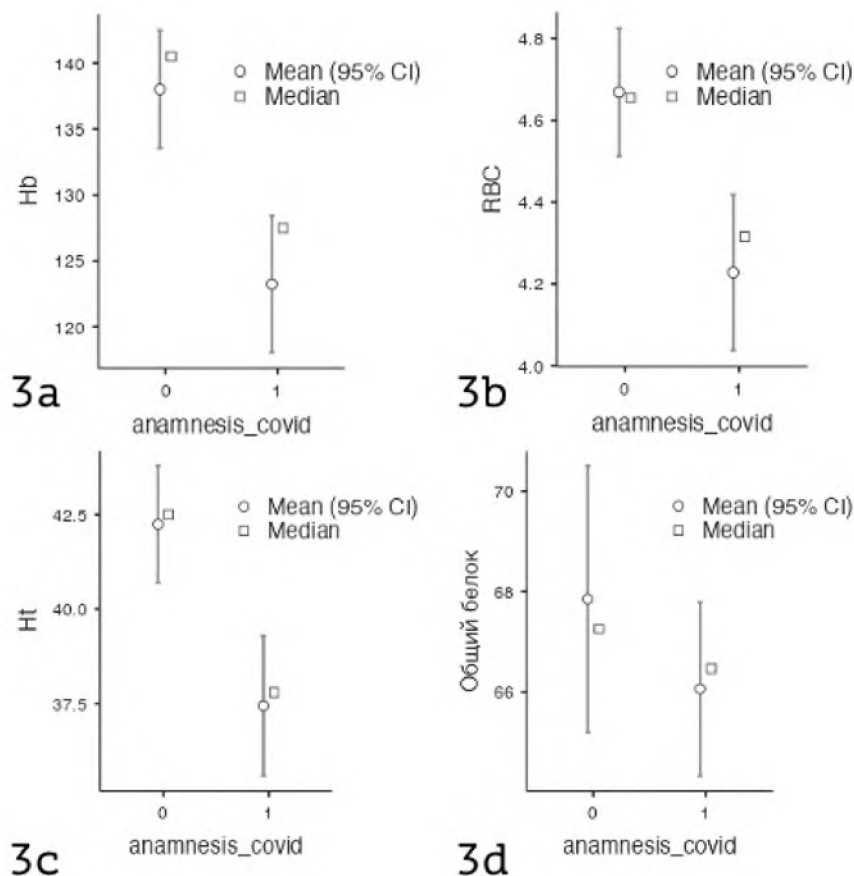


Рисунок 3. Статистически значимые различия у больных с перенесенным COVID-19 по ряду лабораторных показателей. 3а. Уровень Hb в I группе был ниже, чем во II ($p < 0,001$); 3б. Количество эритроцитов в I группе было ниже, чем во II ($p < 0,001$); 3с. Показатель Ht в I группе был ниже, чем во II ($p < 0,001$); 3д. Концентрация общего белка в I группе была ниже, чем во II ($p = 0,043$).

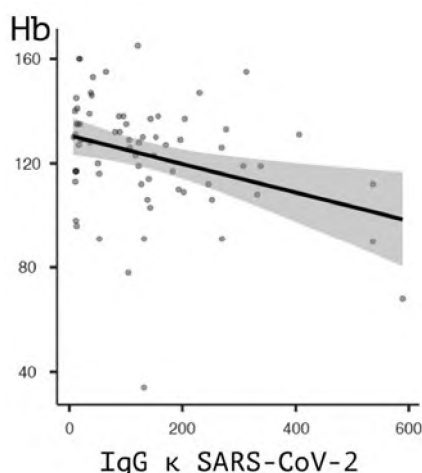


Рисунок 4. Отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и концентрацией Hb.

Обсуждение

Тромботические осложнения после COVID-19

Отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости тромботических осложнений в группах, вероятно, обусловлено лучшей приверженностью к приему антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших COVID-19. А. С. Spyropoulos *et al.* (2020) в исследовании MARINER оценивали частоту развития артериальных и венозных тромбоэмболических событий у пациентов высокого риска, госпитализированных в ОРИТ, в том числе по поводу пневмонии и сепсиса. Пациенты с исходным клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин были рандомизированы двойным слепым методом в группу приема ривароксана в дозе 10 мг раз в день ($n = 4909$ пациентов) и плацебо ($n = 4913$ пациентов) на протяжении 45 дней после выписки. Средний возраст пациентов был 67,8 года, 55,5% составили мужчины, средний исходный уровень креатинина равнялся 87,8 мл/мин, а средняя продолжительность госпитализации составила 6,7 дня. Комбинированная конечная точка (симптомная ВТЭ, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) наблюдалась у 1,28 и 1,77% пациентов в группе ривароксана и плацебо соответственно (отношение рисков (ОР) = 0,72; 95% ДИ: 0,52–1,00; $p = 0,049$), в то время как клинически значимые кровотечения наблюдались у 0,27 и 0,18% пациентов в группе

Таблица 3
Основные лабораторные показатели в исследуемых группах

Лабораторный показатель	I группа ($n = 77, 53,1\%$)	II группа ($n = 68, 46,9\%$)	p-value
Гемоглобин (Hb) (г/л)	128 [112; 137]	141 [127; 151]	$< 0,001^*$
Эритроциты (RBC) ($\times 10^{12}$)	4,31 [3,67; 4,69]	4,66 [4,35; 5,07]	$< 0,001^*$
Гематокрит (Ht) (%)	37,80 [33,20; 42,30]	42,50 [39,70; 45,40]	$< 0,001^*$
Общий белок (г/л)	66,50 [60,50; 71,40]	67,30 [64,80; 72,80]	0,043*

Примечание: * – статистически значимые различия.

Таблица 4
Статистическая значимость вероятных предикторов развития тромбоза периферических артерий

Группа I			
Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Артериальная гипертензия	6,923	1,3842–34,6300	0,018
Ишемическая болезнь сердца	9,867	3,1272–31,1310	$< 0,001$
Фибрилляция предсердий	3,875	1,1410–13,1700	0,030
Курение	5,855	1,2010–28,5500	0,029
Группа II			
Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Артериальная гипертензия	9,625	1,9361–47,8490	0,006
Ишемическая болезнь сердца	8,861	2,9440–26,6700	$< 0,001$
Фибрилляция предсердий	5,681	1,4530–22,2100	0,013

ривароксана и плацебо соответственно (ОР = 1,44; 95% ДИ: 0,62–3,37; $p = 0,398$). Таким образом, авторы пришли к заключению, что длительный прием ривароксана в дозе 10 мг раз в сутки на 28% снижает риск серьезных тромботических событий и смерти без увеличения риска кровотечения [9].

В другом проспективном исследовании регистра CORE-19 оценивалось влияние тромбопрофилактики у пациентов, перенесших COVID-19 и выписанных из стационара, на частоту развития тромботических осложнений. Наблюдение за пациентами ($n = 4906$) длилось 90 дней. Комбинированной конечной точкой были венозные и артериальные тромбоэмболии и смерть от любых причин. Тромбопрофилактика проводилась у 13,2% пациентов. Распространенность ВТЭ составила 1,55%, артериального тромбоза – 1,71%, смерти от всех причин – 4,83%. Частота развития комбинированной конечной точки составила 7,13% и статистически ассоциировалась с возрастом (ОШ = 3,66; 95% ДИ: 2,84–4,71), предшествующей ВТЭ (ОШ = 2,99; 95% ДИ: 2,00–4,47), предшествующим нахождением в ОРИТ (ОШ = 2,22; 95% ДИ: 1,78–2,93), ХБП (ОШ = 2,10; 95% ДИ: 1,47–3,00), заболеванием периферических артерий (ОШ = 2,04; 95% ДИ: 1,10–3,80), критическим стенозом сонной артерии (ОШ = 2,02; 95% ДИ: 1,30–3,14), суммой баллов по шкале IMPROVE-DD VTE ≥ 4 (ОШ = 1,51; 95% ДИ: 1,06–2,14) и ишемической болезнью сердца (ОШ = 1,50; 95% ДИ: 1,04–2,17). Тромбопрофилактика после выписки была связана со снижением частоты комбинированной конечной точки (ОШ = 0,54; 95% ДИ: 0,47–0,81). По результатам исследования авторы сделали вывод, что назначение антикоагулянтной терапии после выписки снижает риск тромбоза на 46% [10].

Обнаруженные в нашем исследовании предикторы развития артериального тромбоза в обеих группах (АГ, ИБС, ФП) способствуют развитию дисфункции эндотелия, которая характеризуется изменением способности эндотелия регулировать гемостаз, повышать тонус сосудов и проницаемость эндотелиальных клеток. Кроме того, при эндотелиальной дисфункции наблюдаются изменения в экспрессии важных молекул, связанных с регуляцией гемостаза. К ним относятся оксид азота, эйкозаноиды, эндотелин-1, тромбомодулин и фактор фон Виллебранда. Эти изменения усиливают прокоагулянтный статус и вносят существенный вклад в развитие тромбоза [11].

Снижение уровня гемоглобина

Согласно результатам метаанализа, выполненного P. E. Taneri *et al.* (2020), включавшего 189 уникальных исследований с совокупным числом пациентов с COVID-19 57563 средний уровень Hb и ферритина был 129,7 г/л (95% ДИ: 128,51–130,88) и 777,33 нг/мл (95% ДИ: 701,33–852,77) соответственно. Более низкий уровень Hb наблюдался у пациентов старшей возрастной группы, а также у больных с имеющейся сопутствующей патологией (АГ, СД 2 типа и т. д.), и переведенных в ОРИТ. Уровень ферритина также повышался у пациентов старшей возрастной группы и сопутствующей коморбидностью. По сравнению со случаями средне-тяжелого течения, тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с более низким уровнем Hb [среднее взвешенное (СВ) = 4,08 г/л (95% ДИ: 5,12–3,05)], количеством эритроцитов [СВ = $0,16 \times 10^{12}/л$ (95% ДИ: 0,310–0,014)] и более высоким уровнем ферритина [СВ = 473,25 нг/мл (95% ДИ: 382,52–563,98)] [12].

T. Sonnweber *et al.* (2020) в проспективном обсервационном мультицентровом исследовании показали, что даже спустя 60 дней после начала заболевания у 30,0% пациентов по-прежнему наблюдался дефицит железа, у 38,0% – гиперферритинемия и анемия – у 9,2% пациентов. Данные показатели коррелировали с тяжестью заболевания. У пациентов с анемией также фиксировался повышенный уровень таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6 и С-реактивный белок [13].

Интерлейкин-6 и ряд других провоспалительных цитокинов стимулируют выработку гепсидина гепатоцитами. Гепсидин вызывает захват атомов железа макрофагами, а также блокирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, -10, 1- β , интерферон- γ) также усиливают захват железа макрофагами, стимулируют радикал-опосредованное повреждение эритроцитов, а также преумножают основное депо железа – ферритин, что лабораторно проявляется гиперферритинемией. Дополнительно интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) ингибируют образование эритропоэтина в эпителиальных клетках почек. Провоспалительные цитокины могут прямо повреждать предшественников эритроцитов и ингибировать синтез гема. Важно отметить, что из-за захвата железа макрофагами доступность его для биосинтеза гема и Hb будет также снижена [14].

У части пациентов низкий уровень гемоглобина также может быть связан с развитием гемолитической анемии на фоне COVID-19 вследствие синдрома системного воспалительного ответа и дисметаболизма железа, нарушающих эритропоэз. В случае гемолитической анемии избыток гема увеличивает содержание активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению сосудов и тканей, а также сверхэкспрессии ферритина [15]. Высокий уровень ферритина, являющегося провоспалительным цитокином, способствует усилению воспалительного процесса и повреждению легких, приводя к ферроптозу [13, 16]. G. Lazarian *et al.* (2020) сообщили о семи случаях развития аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с тепловыми и холодowymi антителами, ассоциированной с COVID-19. Данный вид анемии возник у пациентов после

появления симптомов инфекции в срок, сопоставимый с началом цитокинового шторма. Четверо из семи пациентов имели вялотекущий В-лимфоидный злокачественный процесс, либо уже известный, либо диагностированный *de novo* из-за гемолитического эпизода. АИГА является классическим осложнением гемобластозов, в то время как вирусные инфекции могут являться дополнительным триггером их развития. Остается неизвестным, способствовало ли наличие злокачественного В-лимфоидного клона у представленных пациентов возникновению АИГА [12, 17].

Еще в начале пандемии стали появляться сообщения о том, что вирус SARS-CoV-2 потенциально может атаковать молекулу Hb. В работе W. Liu *et al.* (2020) при моделировании *in silico* было обнаружено, что вирусные белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a, выходя из инфицированных плазматических клеток, вступали во взаимодействие, следствием чего являлось удаление гема из 1- β -цепи Hb, отделение атома железа от гема и изолирование образующегося протопорфирина IX, не содержащего железа. Авторы предполагали, что эта скоординированная «атака» Hb происходит в плазме после иммунного гемолиза, что приводит к высвобождению токсичного количества железа, снижению уровня Hb и нарушению метаболизма гема [18]. В дальнейшем в исследовании *in vitro* G. C. Lechuga *et al.* (2021) показали, что белки S, N, M, Nsp3 и Nsp7 SARS-CoV-2 могут взаимодействовать с Hb и его метаболитами, гемом и протопорфирином IX. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано, что структурные (N, S и M) и неструктурные (Nsp3 и Nsp7) белки вируса взаимодействуют с гемом. Также авторы указали, что в разной степени Hb, гемин и протопорфирин IX могут блокировать адсорбцию и репликацию вируса *in vitro* [19].

Однако данные состояния не могут в полной мере объяснить, почему тенденция к снижению уровня Hb сохраняется даже спустя 12 недель после перенесенного COVID-19.

Другим объяснением снижения уровня Hb может являться развитие такого состояния, как парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА). Заболевание характеризуется снижением уровня красного ростка костного мозга при сохранном уровне лейкоцитов и тромбоцитов. Количество ретикулоцитов также снижено. Это заболевание может развиваться после перенесенной вирусной инфекции. Описаны случаи развития ПККА при инфицировании парвовирусом В-19, вирусом гепатита А, В и С [20]. S. Yamazaki *et al.* (2021) описали клинический случай развития ПККА у пациента с COVID-19 [21]. Другой особенностью ПККА является возможность спонтанного разрешения данного состояния, хотя имеются сообщения о его длительном течении.

Выявленная корреляция между уровнем IgG и скоростью клубочковой фильтрации также может вносить свой вклад в снижение уровня Hb ввиду того, что почки являются одним из органов эритропоэза, главным образом за счет синтеза эритропоэтина. При снижении уровня скорости клубочковой фильтрации происходит снижение синтеза эритропоэтина, что, в свою очередь, обуславливает снижение уровня Hb [22].

Связь уровня IgGk SARS-CoV-2 и рСКФ

Появляется все больше данных о развитии повреждения почек при COVID-19. Спектр таких повреждений разнообразен и включает в себя острый некроз канальцев, эндотелиальную дисфункцию, окклюзию капилляров, отложение комплексов системы комплемента и гломерулярное повреждение. Повреждение почек может быть результатом воздействия таких факторов, как нарушение внутривисцеральной гемодинамики, дисрегуляция иммунного ответа или прямое поражение вирусом SARS-CoV-2 [23]. В. Diao *et al.* (2021) обнаружили, что острое почечное повреждение (ОПП) встречалось у 23 (27,06%) из 85 пациентов, включенных в исследование. Авторы отметили, что у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, распространенность ОПП была выше (65,22% против 24,19%, $p < 0,001$; 69,57% против 11,29%, $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, в тканях почек, взятых при вскрытии, обнаруживались признаки острого некроза канальцев и лимфоцитарная инфильтрация. Иммуногистохимическое исследование показало, что антиген нуклеокапсидного протеина SARS-CoV-2 накапливался в канальцах почек. При проведении электронной микроскопии было установлено, что вирусоподобные частицы выявляются в паренхиме почек [24]. Несмотря на то что на сегодняшний день нет сообщений о прямом воздействии антител к SARS-CoV-2 на почки, наблюдаемая в нашем исследовании отрицательная корреляционная взаимосвязь между рСКФ и уровнем IgGk SARS-CoV-2 может объясняться тем, что пациенты с высокими уровнями IgG имели более выраженный иммунный ответ во время острого периода COVID-19, что впоследствии сказалось на функциональной способности почек.

Таким образом, в постковидном состоянии предикторами тромбоза можно считать АГ, ИБС, ФП и курение. Группа пациентов, перенесших COVID-19, характеризовалась пониженным уровнем Hb, что требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Предикторами развития артериального тромбоза смешанного генеза у пациентов в постковидном состоянии являются: АГ (ОШ = 6,923; 95% ДИ: 1,3842–34,6300; $p = 0,018$), ИБС (ОШ = 9,867; 95% ДИ: 3,1272–31,1310; $p < 0,001$), ФП (ОШ = 3,875; 95% ДИ: 1,141–13,170; $p = 0,030$), курение (ОШ = 5,855; 95% ДИ: 1,201–28,550; $p = 0,029$).
2. Отсутствие статистических различий тромботических осложнений в группах может быть связано с большей приверженностью к антитромботической терапии у лиц, перенесших COVID-19.
3. В постковидном состоянии у пациентов наблюдаются статистически значимо более низкие уровни Hb – 128 [112; 137] и эритроцитов – 4,31 [3,67; 4,69], в отличие от не перенесших COVID-19 – 141,00 [127,00; 151,00] ($p < 0,001$) и 4,66 [4,35; 5,07] ($p < 0,001$) соответственно, что требует дальнейшего изучения.

4. Всем пациентам, перенесшим COVID-19 и имеющим факторы риска развития артериального тромбоза, следует назначать антитромботическую терапию на длительный период – до 6 месяцев.

Список литературы / References

1. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95 (12): 1578–1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982> PMID: 32857878
2. Page EM, Ariens RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thrombosis Research.* 2021; 200: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.005> PMID: 33493983
3. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x> PMID: 32367170
4. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost.* 2020; 120 (8): 1230–1232. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097> PMID: 32349132
5. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, Heresi GA, Emadi A, Kaymaz C, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study. *Thromb Res.* 2021; 198: 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.001> PMID: 33389796
6. Vlachou M, Drebes A, Candilio L, Weeraman D, Mir N, Murch N, et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51 (4): 978–984. <https://doi.org/10.1007/s12390-020-02370-7> PMID: 33386559
7. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020; 136 (11): 1347–1350. <https://doi.org/10.1182/blood.202008086> PMID: 32746455
8. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Roncon L. The risk of thrombosis after acute COVID-19 infection. *CJM.* 2021; 114 (9): 619–620. <https://doi.org/10.1093/cjmed/hcab054> PMID: 33720351
9. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (25): 3140–3147. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.071> PMID: 32586587
10. Giannits D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Post-discharge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized COVID-19 patients: The CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137 (20): 2838–2847. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010529>
11. Sepulveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev.* 2017; 164: 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.04.011> PMID: 28477984
12. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguidin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35 (8): 763–773. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5> PMID: 32816244
13. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: A prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020; 21 (1): 276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2> PMID: 33087116
14. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133 (1): 40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500> PMID: 30401705
15. Orino K, Lehman L, Tsuji Y, Ayaki H, Torii SV, Torii FM. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem J.* 2001; 357 (Pt1): 241–247. <https://doi.org/10.1042/bj3570241> PMID: 11415455
16. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020; 10 (2): 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271> PMID: 32509258
17. Lazarian G, Quinquenel A, Bellai M, Slaveilis J, Jacqy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020; 190 (1): 29–31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794> PMID: 32374906
18. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
19. Lechuga GC, Souza-Silva F, Sacramento CQ, Trugilho MRO, Valente RH, Napoleão-Pêgo P, et al. SARS-CoV-2 proteins bind to hemoglobin and its metabolites. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 9035. <https://doi.org/10.3390/ijms22169035> PMID: 34445741
20. Djalteff M, Blay A, Bergman M, Salman H, Bessler H. Pure red cell aplasia – a rare disease with multiple causes. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57 (8): 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.08.001> PMID: 14568226
21. Yamazaki S, Naito E, Sekiya R, Yogi S, Komiyama K, Miyakawa Y, et al. Pure red cell aplasia accompanied by COVID-19 successfully treated using cyclosporine. *J Infect Chemother.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.10.018> PMID: 34772624
22. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv Ther.* 2021; 38 (1): 52–75. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6> PMID: 33123967
23. Weirón A, Belkhiril, Perrot M, Schmitt G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020; 98 (5): 1296–1307. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019> PMID: 32791255
24. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 2506. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1> PMID: 33947851

Сведения об авторах

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., член-корр. РАН, директор¹.
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3292-8789

Иванников Александр Александрович, преподаватель учебного центра¹, аспирант кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского². E-mail: ivannikov_a95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Тарзимова Аида Ильгизовна, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского². E-mail: tarzimanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., зав. отделением, выездная реанимационная гематологическая бригада¹, гл. внештатный специалист – трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы. E-mail: bulanov68@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6999-8145

Михайлов Игорь Петрович, д.м.н., проф., науч. рук. отделения сосудистой хирургии¹. E-mail: dr_mip@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0265-8685

Данданян Лилит Арамовна, клинический ординатор по специальности «кардиология»¹. E-mail: lilif.dn95@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0168-1162

Алиджанова Хафиза Гафуровна, д.м.н., ст. преподаватель учебного центра¹. E-mail: doc.torhafiza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6229-8629

¹БУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Петриков Сергей Сергеевич. E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Для цитирования: Петриков С.С., Иванников А.А., Тарзимова А.И., Буланов А.Ю., Михайлов И.П., Данданян Л.А., Алиджанова Х.Г. Предикторы тромботических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Медицинский алфавит. 2022; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-7-14>

About authors

Petrikov Sergey S., DM Sci (habil.), RASci academician, director¹.
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3292-8789

Ivannikov Aleksandr A., lecturer at the Training Center¹, postgraduate student of Dept of Faculty Therapy No. 2 of Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky². E-mail: ivannikov_a95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Tarzimanova Aida I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy No. 2 of Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky². E-mail: tarzimanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Bulanov Andrey Yu., DM Sci (habil.), head of Dept, Mobile Resuscitation Hematological Brigade¹, chief freelance transfusionist at Dept of Health of the City of Moscow. E-mail: bulanov68@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6999-8145

Mikhailov Igor P., DM Sci (habil.), professor, scientific supervisor at Dept of Vascular Surgery¹. E-mail: dr_mip@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0265-8685

Dandanyan Lilif A., clinical resident in cardiology¹. E-mail: lilif.dn95@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0168-1162

Alidjanova Khafiza G., DM Sci (habil.), senior lecturer at Training Centre¹. E-mail: doc.torhafiza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6229-8629

¹Research Institute for Emergency Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Petrikov Sergey S. E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

For citation: Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Tarzimanova A.I., Bulanov A. Yu., Mikhailov I.P., Dandanyan L.A., Alidjanova H. G. Predictors of thrombotic events in patients with post-covid condition. Medical Alphabet. 2022; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-7-14>



В Сколково подвели итоги первого этапа исследования по очувствлению протезов рук

Компания «Моторика», резидент фонда «Сколково» (группа ВЭБ.рф), медицинский центр ДВФУ и Центр нейробиологии и нейро-реабилитации имени В. Зельмана Сколковского института науки и технологий подвели итоги первых результатов исследования по купированию фантомных болей и очувствлению протезов рук. Уникальная технология подтверждает возможность проведения инвазивных нейрофизиологических исследований на базе отечественной инфраструктуры с положительным результатом.

В рамках проекта была проведена успешная операция по имплантации электродов в область периферических нервов пациентов и их последующему извлечению. Технология помогает подавлять фантомные боли пациентов при электростимуляции. Работа над проектом проводилась в течение 4 лет, после чего удалось сделать первое тестовое исследование. Одна из целей проекта – решение технологической гипотезы: как можно через инвазивную стимуляцию периферической нервной системы вызвать сенсорный ответ и дать человеку чувствовать не только предмет в руке, но и ощущать положение руки.

Илья Чех, сооснователь и генеральный директор компании «Моторика»: «Мы полностью доказали, что технологически и с точки зрения физиологии это возможно. Подобный технологический прорыв открывает нам огромные возможности для дальнейших исследований. Это был наш пробный шаг в направлении инвазивных исследований, мы продолжим совместно с медицинским центром ДВФУ и ИНТЦ „Русский“ строить кибермедицинский кластер, открытую зону для проектов и компаний, которые занимаются подобными исследованиями. Мы хотим создать сообщество российских разработчиков и инженеров с привлечением институтов развития и зарубежных специалистов».

Ученые из Сколтеха занимались исследовательской частью работ проекта. Михаил Лебедев, профессор и руководитель Центра нейробиологии и нейрореабилитации имени Зельмана Сколтеха, отмечает: «Полученные результаты превзошли все ожидания, поскольку посредством стимуляции через имплантированные электроды удалось вызвать ощущения, которые воспринимались как тактильные ощущения в руке. Пациенты использовали ощущения в модели активного осязания. Именно благодаря такой функциональности искусственных ощущений, вызываемых стимуляцией, удалось вытеснить фантомную боль и заменить их чувствительностью, приближающуюся к нормальной. Мы убеждены: совершен важный прорыв в нейротехнологиях, который поможет многим людям с ампутированными конечностями и неврологическими поражениями».

«Моторика» является одним из лидеров в области инвазивных технологий в России и в мире. Компания развивается с 2014 года от стандартных решений в области протезирования к более техно-

логически сложным: работа над проектом привела к технологическому развитию до системы обратной связи, когда пациент может управлять протезом с помощью данных, которые передают датчики.

Кирилл Каем, старший вице-президент по инновациям фонда «Сколково»: «Всего в мире 4–5 команд, которые могут делать подобные решения на высоком уровне. „Моторика“ уже начала демонстрировать результаты в этой сложной мультидисциплинарной области. Сегодня компания является одним из лидеров на международной арене, и партнерство с медицинским центром ДВФУ и Сколтехом было удачным решением. Весь мир долго обсуждал возможности неинвазивных протезов, но теперь можно с уверенностью сказать, что инвазивные технологии становятся совершенней. В ближайшем будущем человек с имплантированной системой сможет совершенно спокойно вернуться к привычной жизни и с легкостью управлять протезами как настоящими частями тела со значимой степенью удобства».

Уникальные для России операции в рамках исследования проводила команда медцентра ДВФУ. В общей сложности нейрохирургами медцентра имплантировано уже более 450 систем стимуляции спинного и головного мозга пациентам с болезнью Паркинсона, эпилепсией, детским церебральным параличом. Операции проводятся с последующим тестированием и контролем процесса адаптации.

Артур Биктимиров, нейрохирург медцентра ДВФУ, эксперт центра НТИ ДВФУ по направлению «нейротехнологии, VR/AR»: «У обоих пациентов нам удалось достичь снижения фантомных болей и получить два вида чувствительности – ощущение давления и перцептивную чувствительность. То есть пациент мог сказать, закрыт у него протез или открыт и держит ли он в протезе какой-либо предмет. Во всем мире найдется с десяток команд, занимающихся подобными проблемами. Но готовых решений нет ни у кого. Российская команда намерена наращивать темп. Сейчас мы анализируем полученные результаты и исходя из этого будем выстраивать исследовательские процессы на весну 2022 года».

Совместная работа «Моторики», ДВФУ и Сколтеха помогла совершить новый шаг в нейротехнологиях, который поможет людям с ампутированными конечностями и неврологическими поражениями полноценно жить.

