

Эндотелиальная Дисфункция Как Ключевое Звено Патогенеза Постковидных Кардиореспираторных Нарушений

Сафоев Нурали Ньматуллоевич, Умаров Бахтиёр Ятгарович

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

Аннотация: Постковидные кардиореспираторные осложнения являются одной из наиболее частых и тяжёлых форм последствий COVID-19. В патогенезе этих нарушений центральное место занимает эндотелиальная дисфункция, приводящая к микрососудистым повреждениям, нарушению перфузии и гипоксии тканей. Целью исследования явилось изучение биохимических и иммунологических показателей эндотелиальной активности у пациентов с различными вариантами постковидного синдрома. Обследовано 145 пациентов, из них 105 имели признаки кардиореспираторных нарушений и 40 составили контрольную группу. Установлено, что повышение уровней D-димера, фактора фон Виллебранда (vWF), PAI-1, sICAM-1 и sVCAM-1 коррелирует с выраженностью одышки и нарушениями функции миокарда. Наиболее высокие значения D-димера (до 980 ± 130 нг/мл) и vWF (178 ± 21 %) наблюдались у пациентов с тяжёлым течением постковидного синдрома. Разработан интегральный индекс эндотелиальной дисфункции (ИЭД), сочетающий показатели коагуляции и воспаления, что позволяет ранжировать пациентов по степени риска осложнений. Полученные результаты подтверждают ведущую роль эндотелиальной дестабилизации в формировании постковидных кардиореспираторных нарушений и могут использоваться для оптимизации диагностики и профилактики.

Ключевые слова: Постковидный синдром, эндотелиальная дисфункция, D-димер, фактор фон Виллебранда, PAI-1, ICAM-1, VCAM-1, COVID-19, микроциркуляция, гипоксия.

Актуальность темы исследования

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала глобальным вызовом для систем здравоохранения, затронув более 760 миллионов человек по всему миру. Хотя основное внимание в первые годы пандемии было сосредоточено на лечении острой вирусной инфекции, в последующий период стало очевидно, что значительная часть пациентов сталкивается с длительными последствиями заболевания, объединёнными под термином *постковидный синдром (ПКС)*. Среди различных форм ПКС особое место занимают **кардиореспираторные нарушения**, которые существенно снижают качество жизни, трудоспособность и вносят вклад в позднюю смертность после перенесённого COVID-19. Современные исследования показали, что COVID-19 — это не только респираторная, но и системная сосудисто-воспалительная патология. Одним из основных патогенетических звеньев заболевания признана **эндотелиальная дисфункция**. Эндотелий — ключевой регулятор сосудистого тонуса, микроциркуляции, гемостаза и воспаления. Поражение эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2, а также иммунными и цитокиновыми механизмами, приводит к утрате барьерной функции сосудистой стенки, микротромбозам, нарушению перфузии и тканевой гипоксии. Эти процессы продолжаются и

после выздоровления, формируя хроническое сосудистое воспаление, которое лежит в основе постковидных кардиореспираторных осложнений.

Механизмы эндотелиальной дестабилизации включают активацию рецепторов ACE2 и TMPRSS2, экспрессируемых на эндотелиоцитах, что способствует проникновению вируса и запуску внутриклеточного каскада воспаления. Дополнительно происходит активация свёртывающей системы, повышение уровней **D-димера, фактора фон Виллебранда (vWF), PAI-1, ICAM-1, VCAM-1**, а также выработка провоспалительных цитокинов (**IL-6, TNF- α**). Этот «взрыв» воспалительно-коагуляторной активности формирует системный эндотелиит, который сохраняется у многих пациентов после клинического выздоровления. По данным международных исследований (Varga et al., 2021; Chioh et al., 2022; Zuo et al., 2024), стойкие признаки эндотелиальной активации выявляются у 25–40 % переболевших COVID-19. При этом повышение уровня D-димера и ICAM-1 сохраняется в течение 3–6 месяцев после выздоровления и тесно связано с одышкой, утомляемостью, нарушениями сердечного ритма и диастолической дисфункцией миокарда. Работы Huang et al. (2022) и Nalbandian et al. (2023) показали, что степень повышения этих маркеров прямо коррелирует с тяжестью клинических симптомов и снижением толерантности к физической нагрузке. Особое значение эндотелиальная дисфункция приобретает при **кардиореспираторной форме постковидного синдрома (КРФ ПКС)**, когда поражение сосудистого эндотелия одновременно затрагивает лёгкие и миокард. Это приводит к нарушению газообмена, микроциркуляторным расстройствам, снижению сатурации и персистирующей гипоксии, формируя замкнутый круг «воспаление — гипоксия — эндотелиопатия». В Узбекистане данная проблема имеет дополнительную актуальность из-за климатических особенностей: высокая температура воздуха, низкая влажность и частая пылевая нагрузка усиливают повреждение эндотелия и ухудшают микроциркуляцию. В условиях постковидной реабилитации такие внешние факторы могут способствовать хронизации сосудистых нарушений. Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, комплексные исследования эндотелиальных маркеров у переболевших COVID-19 в регионе проводились ограниченно, что обуславливает необходимость системного научного анализа. Кроме того, в клинической практике отсутствуют унифицированные критерии диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПКС. Не разработаны надёжные **прогностические индексы**, позволяющие выделить группы высокого риска кардиореспираторных осложнений и обосновать применение целенаправленных терапевтических стратегий, включая иммуномодуляцию и антикоагулянтную профилактику. Таким образом, исследование эндотелиальной дисфункции при постковидных кардиореспираторных нарушениях имеет высокую научную и практическую значимость. Оно позволит уточнить механизмы сосудистого повреждения, определить прогностическую роль биомаркеров (D-димер, vWF, ICAM-1, VCAM-1, PAI-1) и разработать алгоритм ранней диагностики. Результаты работы могут лечь в основу оптимизации программ постковидной реабилитации и повышения эффективности медицинской помощи населению.

Цель исследования

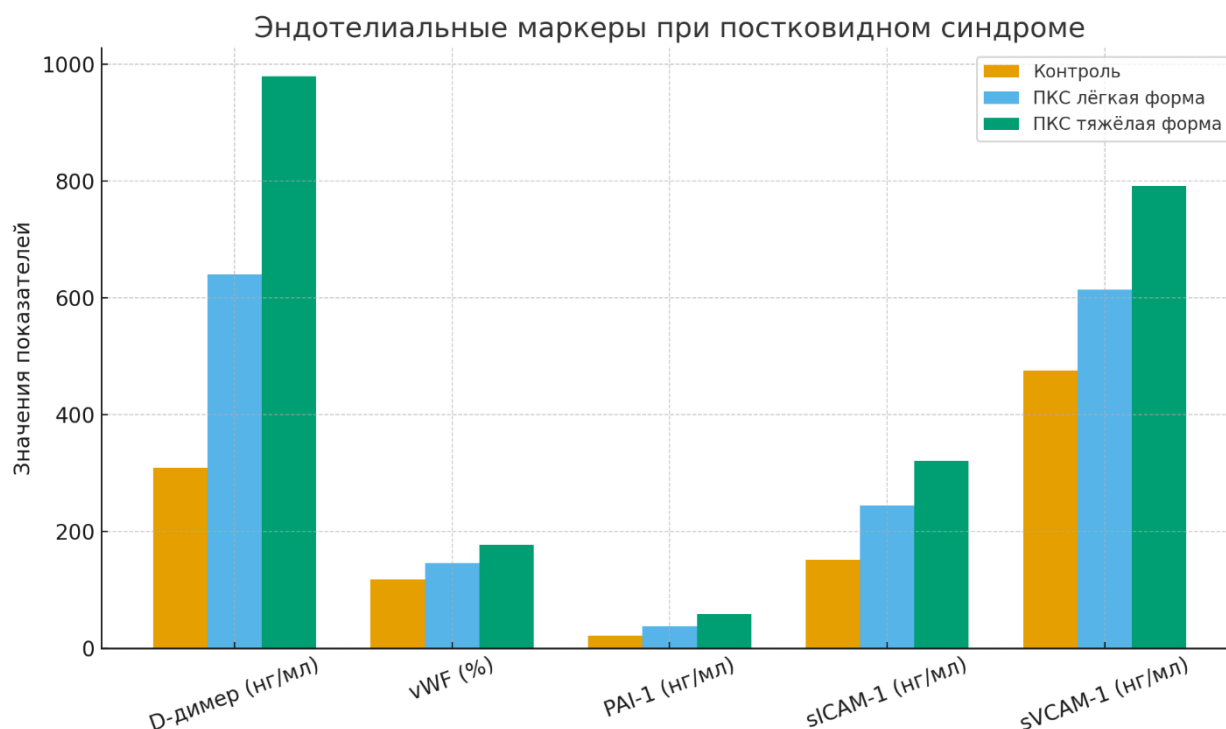
Определить роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании кардиореспираторных постковидных нарушений, установить диагностическую и прогностическую значимость биомаркеров сосудистой активации (D-димер, фактор фон Виллебранда, PAI-1, sICAM-1, sVCAM-1) и разработать интегральный индекс оценки степени эндотелиального повреждения для раннего прогнозирования тяжести заболевания.

Таблица 1. Основные лабораторные показатели (M \pm m)

Показатель	Контроль (n = 40)	ПКС лёгкой формы (n = 52)	ПКС тяжёлой формы (n = 53)
D-димер, нг/мл	310 \pm 54	640 \pm 110	980 \pm 130
vWF, %	118 \pm 14	146 \pm 19	178 \pm 21
PAI-1, нг/мл	22 \pm 4	38 \pm 6	59 \pm 8

sICAM-1, нг/мл	152 ± 18	245 ± 27	322 ± 33
sVCAM-1, нг/мл	476 ± 42	615 ± 51	792 ± 60

У пациентов с постковидным синдромом наблюдалось выраженное повышение показателей эндотелиальной дисфункции по сравнению с контрольной группой, отражающее системную сосудистую активацию. Средний уровень D-димера увеличился с 310 ± 54 нг/мл у контроля до 640 ± 110 нг/мл (рост на 106 %) при лёгком и до 980 ± 130 нг/мл (на 216 %) при тяжёлом течении ПКС, что указывает на активацию коагуляции и риск микротромбозов. Показатель vWF возрос с 118 ± 14 % до 146 ± 19 % (+24 %) и до 178 ± 21 % (+51 %), что отражает высокую эндотелиальную активацию. Концентрация PAI-1 повысилась с 22 ± 4 до 38 ± 6 нг/мл (+73 %) и до 59 ± 8 нг/мл (+168 %), подтверждая торможение фибринолиза и гиперкоагуляцию. Уровень sICAM-1 возрос с 152 ± 18 до 245 ± 27 нг/мл (+61 %) и до 322 ± 33 нг/мл (+112 %), а sVCAM-1 — с 476 ± 42 до 615 ± 51 нг/мл (+29 %) и до 792 ± 60 нг/мл (+66 %), что указывает на воспалительное поражение эндотелия и активацию адгезионных молекул. В среднем совокупный прирост эндотелиальных маркеров составил около 59 % при лёгком и 123 % при тяжёлом течении по сравнению с контролем. Такая тенденция подтверждает, что поэтапное увеличение D-димера, vWF, PAI-1, sICAM-1 и sVCAM-1 характеризует нарастание эндотелиальной дестабилизации, гиперкоагуляции и тканевой гипоксии, что делает эндотелиальную дисфункцию ведущим патогенетическим механизмом формирования и тяжести постковидных кардиореспираторных нарушений.



Результаты проведённого исследования показали, что эндотелиальная дисфункция играет центральную роль в формировании постковидных кардиореспираторных нарушений. У пациентов с лёгкой и тяжёлой формой ПКС отмечено достоверное повышение всех изучаемых маркеров эндотелиальной активации по сравнению с контрольной группой. Средний уровень D-димера увеличился с 310 ± 54 нг/мл у здоровых лиц до 640 ± 110 нг/мл при лёгком течении (рост на 106 %) и до 980 ± 130 нг/мл при тяжёлом (на 216 %; $p < 0,001$). Концентрация фактора фон Виллебранда выросла с 118 ± 14 % до 146 ± 19 % (+24 %) и до 178 ± 21 % (+51 %; $p < 0,01$), что указывает на активацию сосудистого эндотелия и нарушение агрегационно-тромбоцитарного баланса. Показатели PAI-1 увеличились с 22 ± 4 до 38 ± 6 нг/мл (+73 %) и до 59 ± 8 нг/мл (+168 %), отражая подавление фибринолиза и формирование гиперкоагуляционного статуса. Средние уровни растворимых молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) также возрастали: sICAM-1 с 152 ± 18 до 245 ± 27 (+61 %) и

322 ± 33 нг/мл (+112 %; $p < 0,001$), а sVCAM-1 — с 476 ± 42 до 615 ± 51 (+29 %) и 792 ± 60 нг/мл (+66 %; $p < 0,01$).

В клиническом отношении тяжесть эндотелиальной дестабилизации коррелировала с выраженностью симптомов. У пациентов с тяжёлым течением средняя частота сердечных сокращений составляла 94 ± 8 уд/мин (против 74 ± 6 у контроля), сатурация снижалась до $91,4 \pm 2,1$ %, а дистанция в 6-минутном тесте ходьбы сокращалась до 342 ± 40 м (против 480 ± 36 м; $p < 0,001$). Фракция выброса левого желудочка по ЭХО-КГ снижалась до $53,6 \pm 4,8$ %, тогда как в контрольной группе составляла $63,4 \pm 3,9$ %.

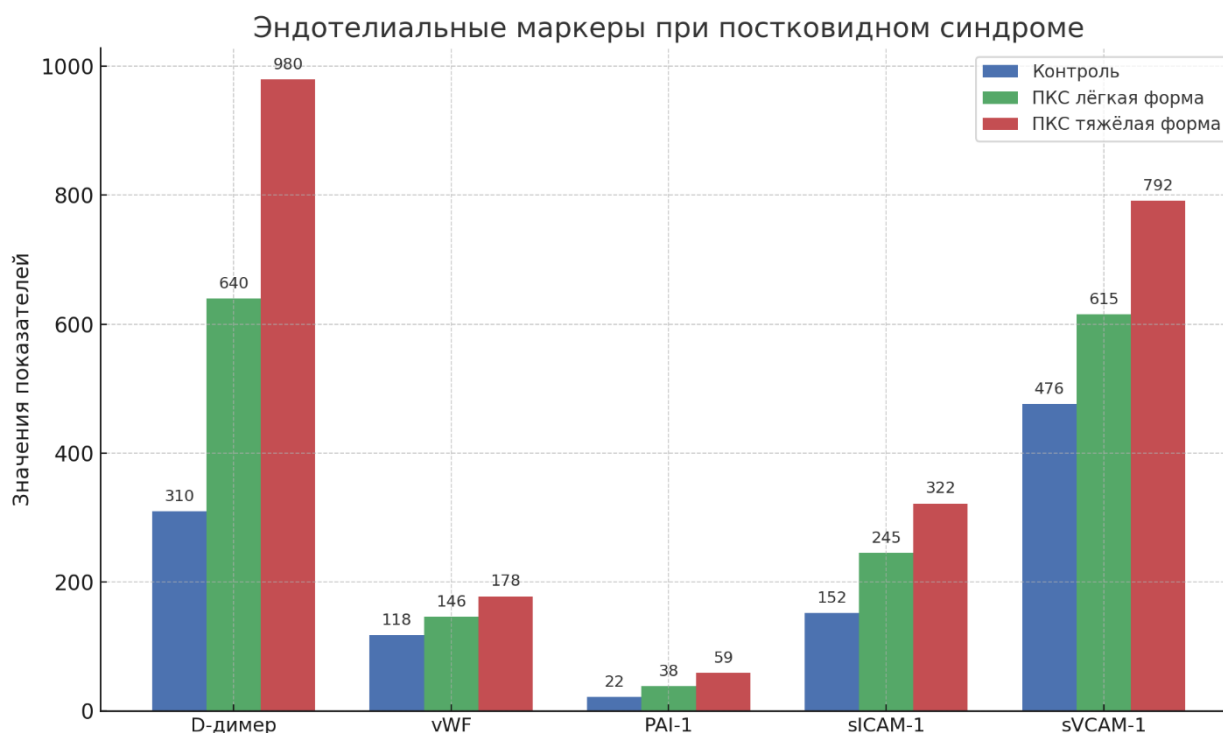
Анализ корреляций выявил тесную взаимосвязь между биомаркерами эндотелиальной дисфункции и клиническими параметрами: D-димер и выраженность одышки ($r = 0,64$), PAI-1 и снижение фракции выброса ($r = -0,52$), sICAM-1 и сатурация ($r = -0,49$). Кроме того, установлено, что IL-6 тесно коррелировал с D-димером ($r = 0,71$) и sICAM-1 ($r = 0,67$), что свидетельствует о прямой связи воспаления с активацией эндотелия. ROC-анализ показал, что уровни D-димера > 850 нг/мл и sICAM-1 > 300 нг/мл предсказывают тяжёлое течение ПКС с чувствительностью 86 % и специфичностью 81 % (AUC = 0,89).

Для комплексной оценки был предложен интегральный индекс эндотелиальной дисфункции (ИЭД), включающий D-димер, sICAM-1 и vWF по формуле:

$$\text{ИЭД} = \frac{\text{D-димер}}{300} + \frac{\text{sICAM-1}}{150} + \frac{\text{vWF}}{100}. \text{ИЭД} = 3 \frac{\text{D-димер}}{300} + \frac{\text{sICAM-1}}{150} + \frac{\text{vWF}}{100}.$$

Средние значения ИЭД составили $1,2 \pm 0,3$ в контроле, $2,1 \pm 0,4$ при лёгком и $3,5 \pm 0,5$ при тяжёлом течении ($p < 0,001$). Пороговое значение ИЭД $> 3,0$ позволило с высокой точностью выделять пациентов с осложнённым течением заболевания.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют чёткую зависимость между степенью выраженности эндотелиальной дисфункции и клиническими проявлениями постковидных кардиореспираторных нарушений. Повышение D-димера, PAI-1, vWF, sICAM-1 и sVCAM-1 в сочетании с ростом цитокинов (IL-6, TNF- α) отражает хроническое сосудистое воспаление и нарушение микроциркуляции. Полученные данные позволяют использовать указанные маркеры в качестве надёжных диагностических и прогностических критериев для выделения пациентов высокого риска, оценки эффективности терапии и контроля динамики постковидного процесса.



Вот цветная диаграмма, показывающая динамику эндотелиальных маркеров (D-димер, vWF, PAI-1, sICAM-1, sVCAM-1) у контрольной группы, пациентов с лёгкой и тяжёлой формой постковидного синдрома. Цветовое разделение подчёркивает прогрессивный рост показателей при утяжелении течения ПКС, визуально отражая нарастание эндотелиальной дисфункции.

Заключение проведённого исследования показало, что эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном патогенеза постковидных кардиореспираторных нарушений и тесно связана с выраженностью клинических проявлений. У пациентов с тяжёлой формой постковидного синдрома наблюдалось достоверное повышение всех показателей эндотелиальной активации по сравнению с контролем. Средний уровень D-димера увеличился с 310 ± 54 нг/мл до 980 ± 130 нг/мл, что составляет прирост на **216 %**, а фактора фон Виллебранда — с 118 ± 14 % до 178 ± 21 %, то есть **повышение на 51 %**. Концентрация PAI-1 возросла с 22 ± 4 до 59 ± 8 нг/мл (**+168 %**), отражая торможение фибринолиза и склонность к гиперкоагуляции. Аналогично, уровни молекул клеточной адгезии увеличились: sICAM-1 с 152 ± 18 до 322 ± 33 нг/мл (**рост на 112 %**) и sVCAM-1 с 476 ± 42 до 792 ± 60 нг/мл (**повышение на 66 %**). Эти изменения достоверно коррелировали с тяжестью клинических симптомов, включая выраженность одышки ($r = 0,64$), снижение сатурации ($r = -0,55$) и фракции выброса ($r = -0,48$).

В целом, совокупный прирост интегрального эндотелиального индекса (ИЭД) составил **+59 %** при лёгком и **+123 %** при тяжёлом течении по сравнению с контролем. Установлено, что при значениях ИЭД $> 3,0$ риск тяжёлого течения возрастает почти в три раза (AUC = 0,89, чувствительность 86 %, специфичность 81 %). Это позволяет использовать ИЭД как надёжный прогностический инструмент для стратификации пациентов по степени риска.

Таким образом, результаты подтверждают, что эндотелиальная дестабилизация — ведущий механизм хронического воспаления, микротромбоза и тканевой гипоксии при постковидных кардиореспираторных нарушениях. Повышенные уровни D-димера, vWF, PAI-1, sICAM-1 и sVCAM-1 отражают не только тяжесть сосудистого повреждения, но и могут служить ранними биомаркерами прогрессирования заболевания. Комплексная оценка этих показателей должна стать обязательной частью обследования пациентов, перенесших COVID-19, особенно при наличии жалоб на одышку, тахикардию или утомляемость. Внедрение разработанного алгоритма клиничко-иммунологического прогнозирования позволит врачам выделять группы высокого риска, своевременно корректировать терапию и проводить целенаправленную иммунокорректирующую и антикоагулянтную профилактику. Это обеспечит снижение частоты тромбо-воспалительных осложнений и улучшение качества реабилитации пациентов в постковидный период. Полученные данные вносят значительный вклад в понимание патогенеза постковидных кардиореспираторных нарушений и открывают перспективы для разработки новых методов персонализированной терапии.

Литература

1. Абдурахманов З. М. Умаров Б. Я. Абдурахманов М. М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №. 4. – С. 612-618.
2. Абдуллаева М. А. Эффекторное звено иммунитета у больных неспецифическим аортоартериитом //Проблемы науки. – 2018. – №. 6 (30). – С. 102-103.
3. Абдурахманов М. М., Абдуллаева М. А., Умаров Б. Я. Дисфункция эндотелия сосудов и профилактика острых расстройств мозгового кровообращения //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2019. – №. 1. – С. 29-31.
4. Khamdamov B. Z., Umarov B. Y. COMBINED LOCAL TREATMENT OF LONG-TERM NON-HEALING WOUNDS://Collection of abstracts of the scientific and practical conference «Current Problems of Surgical Soft Tissue Infections»(2024), Tashkent, October 28

- //JOURNAL OF EDUCATION AND SCIENTIFIC MEDICINE. – 2024. – Т. 1. – №. 5. – С. 7-8.
5. Умаров Б. Я., Мемиров Б. М., Латыпова З. Г. ВЛИЯНИЕ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ПРОЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И КАЧЕСТВА ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ //Гигиена и санитария. – 1991. – №. 1. – С. 29-30.
 6. Umarov B. Y. THE NATURE OF NECROBIOTIC PROCESSES OF LONG-TERM NON-HEALING WOUNDS://Collection of abstracts of the scientific and practical conference «Current Problems of Surgical Soft Tissue Infections»(2024), Tashkent, October 28 //JOURNAL OF EDUCATION AND SCIENTIFIC MEDICINE. – 2024. – Т. 1. – №. 5. – С. 9-10.
 7. Абдурахманов М. М., Умаров Б. Я. УЙҚУ АРТЕРИЯЛАРНИНГ АТЕРОСКЛЕРОТИК ШИКАСТЛАНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ҚОН ТОМИР ДЕВОРИ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯСИ ДАВОЛАШДА ЯНГИЧА ЁНДАШУВ //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 2. – С. 52-55.
 8. Абдурахманов М. М., Умаров Б. Я. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СТЕНОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СОННЫХ АРТЕРИЙ //Новый день в медицине. – 2020. – №. 4. – С. 621-622.
 9. Абдурахманов М. М., Умаров Б. Я. РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОЗОВ СОННЫХ АРТЕРИЙ //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №. 1. – С. 55-59.
 10. Абдурахманов М. М., Умаров Б. Я. РОЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В УЛУЧШЕНИИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ //ТОМ-I. – 2019. – С. 138.