Саливончик Д.П.¹, Стома И.О.¹, Доценко Е.А.², Иванцов О.А.³, Лемешков Л.А.³, Лисицын А.Г.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны, Гомель, Беларусь

Salivonchik D.¹, Stoma I.¹, Dotsenko E.², Ivantsov O.³, Lemeshkov L.³, Lisitsyn A.¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Gomel Regional Clinical Hospital of the Disabled of World War II, Gomel, Belarus

Эффективность и безопасность профилактической антикоагуляции у пациентов при COVID-19-пневмонии

Efficacy and Safety of Preventive Anticoagulation
in Patients with COVID-19-Pneumonia

Резюме

Цель. Оценка эффективности и безопасности использования профилактических либо лечебных доз антикоагулянтов в зависимости от риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19-пневмонией.

Материалы и методы. Организовано открытое проспективное рандомизированное сплошное сравнительное исследование 1004 пациентов с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии. Пациенты стратифицированы на высокий и умеренный риски неблагоприятного исхода по клинико-лабораторным показателям. В основной группе с высоким риском предложена упреждающая антикоагулянтная терапия в зависимости от веса в промежуточных и лечебных дозировках, в контрольной группе – в профилактических дозах. При умеренном риске неблагоприятного исхода в обеих группах использовались профилактические дозы антикоагулянтов. Контроль исходов через 1 месяц наблюдений.

Результаты. Деление пациентов на подгруппы с выделением когорт высокого риска неблагоприятного исхода позволяет своевременно изменять тактику антикоагулянтной терапии, используя при необходимости лечебные дозы препаратов, что снижает частоту развития тромбозов, уменьшает летальность при отсутствии достоверной разницы в частоте кровотечений.

Выводы. Назначение «промежуточных» и лечебных доз антикоагулянтов в основной группе при высоком риске неблагоприятного прогноза, а также с учетом веса пациента привело к снижению частоты тромбозов с 40,9% в контрольной группе до 14,6% в основной ($p=0,0001$) и летальности с 40,4% до 20,2% ($p=0,0001$). Изменение стратегии ведения пациентов после стратификации риска неблагоприятного прогноза, упреждающей антикоагулянтной терапии позволило увеличить выживаемость в исследовании с 85,7% в контрольной группе до 91,1% в основной ($p=0,003$).

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, антикоагулянтная терапия, стратификация риска неблагоприятного прогноза.

Abstract

Purpose. Evaluation of the effectiveness and safety of the use of preventive or therapeutic doses of anticoagulants, depending on the risk of adverse outcome in patients with COVID-19-pneumonia.

Materials and methods. An open prospective randomized continuous comparative study of 1004 patients with the proven diagnosis of coronavirus pneumonia was conducted. Patients were stratified to high and moderate risks of unfavorable outcome, according to clinical and laboratory parameters. In the main group with high risk, preemptive anticoagulant therapy was offered depending on the weight in intermediate and therapeutic dosages, in the control group – in preventive doses. In moderate risk of adverse outcome, prophylactic doses of anticoagulants were used in both groups. Control of outcomes was conducted in 1 month of observation.

Results. The division of patients into subgroups and allocation of cohorts with high risk of adverse outcome lets to change the tactics of anticoagulant therapy timely, using therapeutic doses of drugs, if necessary, which reduces the frequency of thrombosis and mortality in the absence of a significant difference in the frequency of bleeding.

Conclusions. The administration of “intermediate” and therapeutic doses of anticoagulants in the main group with high risk of unfavorable prognosis, taking into account the patient’s weight, led to decrease of the frequency of thrombosis from 40.9% in the control group to 14.6% in the main group ($p=0.0001$), and mortality – from 40.4% to 20.2% ($p=0.0001$). Changes in the management strategy of patients after stratification of the risk of unfavorable prognosis, proactive anticoagulant therapy let to increase the survival rate in the study from 85.7% in the control group to 91.1% in the main group ($p=0.003$).

Keywords: COVID-19, pneumonia, anticoagulant therapy, stratification of the risk of unfavorable prognosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 продолжает оставаться главным событием, которое влияет на политические, экономические, медико-социальные аспекты развития всех стран мира. Заболеваемость и смертность от коронавирусной инфекции сохраняется на высоком уровне, несмотря на активную работу ВОЗ и организацию продолжительных запретов на переезды и перелеты многими мировыми державами. Современные стационары с увеличением в своей структуре доли реанимационных коек до 15% не решают всех проблем. Летальность в некоторых стационарах достигает 10% и более, особенно в группах пациентов с коморбидной патологией [1]. Несмотря на строгую изоляцию населения, соблюдение правил социального дистанцирования, индивидуальных мер безопасности, течение пневмонии со среднетяжелой и тяжелой формами коронавирусной инфекции изменилось по сравнению с весенним периодом 2020 года в сторону утяжеления течения заболевания, увеличения площади поражения легочной ткани, особенно у пациентов на фоне большого индекса коморбидности патологии [2–4].

Нарастающая виремия к 5-м суткам заболевания сменяется прогрессированием аутоиммунного воспаления с пиком к 10–14-м суткам, параллельным развитием коагулопатии от умеренных до выраженных клинических проявлений в течение от нескольких дней до нескольких месяцев, что требует использования адекватной антикоагулянтной

терапии [5, 6]. Выраженное снижение абсолютного числа лимфоцитов и лейкоцитов, нейтрофилез в общем анализе крови, сохранение температурной реакции свыше 37,5 °C, увеличение С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6, D-димера в крови пациента, увеличение частоты дыхания, снижение сатурации крови свидетельствуют о прогрессировании заболевания и зачастую о неэффективности предложенной терапии [7, 8]. Наличие факторов риска прогрессирования заболевания, чрезмерная активация ИЛ-6, других провоспалительных цитокинов приводят к бурной стимуляции лимфоцитов CD-4 и CD-8 в качестве защитной реакции и перенапряжению иммунной системы с последующим развитием инфильтративного фиброза, экссудативного поражения легочной ткани, потери воздушности альвеол, десквамации легочных эпителиальных клеток, отеку альвеол с параллельным повреждением эндотелиоцитов и развитием микротромбозов в венах и капиллярах, связанных с альвеоцитами [7, 9, 10]. Одновременное поражение двух активно взаимодействующих систем (воспаленные альвеолы и тромбированные сосуды) приводит к быстрому падению насыщения кислородом крови, выраженной гипоксемии, снижению окислительного фосфорилирования, энергопродукции клетками, закислению клетки, резкому увеличению лактата крови, локальному повреждению наиболее пострадавших органов и систем, что и определяет тяжесть течения заболевания. Воспаление эндотелиоцитов с тромбозом и, по сути, альвеолит как более точное определение происходящих патофизиологических изменений приводят к тому, что кислород не может проникать через альвеолы, «тонут» и теряют способность к газообмену, что часто приводит к неэффективности ИВЛ [10–19]. Использование гормональной терапии в высоких дозах (пульс-терапия) может стать базисной у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне COVID-19-пневмонии, не допустить развитие цитокинового шторма, уменьшить потребность в механической вентиляции легких и добиться стабилизации состояния пациентов [20]. Однако в исследовании RECOVERY при использовании дексаметазона отмечено снижение смертности, но лишь у кислородозависимых пациентов и в группах с искусственной вентиляцией кислородом [21].

Дополнительными факторами, позволяющими объективизировать тяжесть клинического состояния и оценить эффективность проводимой терапии, явилось использование международных шкал NEWS-2 и ШОКС-COVID [20]. Отдельного внимания заслуживает простой в исполнении и одновременно точно реагирующий с позиции тяжести клинического состояния индекс отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (иН/Л), особенно при его значении более 3, напрямую коррелируя с данными поражения легких при мультиспиральной компьютерной томографии [8, 22–25]. Уровень лимфоцитов в общем анализе крови при инфекции COVID-19 явился независимым предиктором исхода, причем как при поступлении в клинику, так и при его анализе в динамике [8]. Наличие шкал, позволяющих объективизировать тяжесть клинического течения инфекции COVID-19 у пациентов, – мощный инструмент, оценивающий эффективность проводимого лечения [20].

Поражение легких у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией при инфекции COVID-19 сопровождается гиперкоагуляцией, торможением фибринолиза, микротромбозом в сосудах легких, почек,

сердца, тромбообразованием в венозной и артериальной системах. Частота крупных венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с пневмониями составляет 20–35%, что позволяет рассматривать инфекцию COVID-19 как протромботическую болезнь [26–30].

Использование антикоагулянтной терапии достоверно улучшает прогноз, причем чем тяжелее пациент, тем с более высокими результатами увеличения выживаемости пациентов при COVID-19. При этом до конца не определена роль выбора профилактической или терапевтической дозы антикоагулянта, не определены критерии выбора антикоагулянта в каждом конкретном случае, не забывая об увеличении частоты кровотечений при использовании данной группы препаратов [31–33]. Поражение других органов и систем влияет на общее течение заболевания, но одновременно с этим наличие коморбидности у пациента ухудшает прогноз. Использование иАПФ, статинов, β -блокаторов, по данным международных исследований, необходимо продолжить при наличии показаний для лечения коморбидной патологии [34].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности использования профилактических, промежуточных либо лечебных доз антикоагулянтов в зависимости от риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекцией COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организовано открытое проспективное рандомизированное сплошное сравнительное исследование 1004 пациентов с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии на базе учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» (У «ГОКГ ИОВ») с 01.11.2020 г. по 21.12.2020 г. Этическим комитетом учреждения У «ГОКГ ИОВ» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали, при проведении исследования. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [5]. Дополнительно производилась стратификация риска неблагоприятного исхода течения коронавирусной инфекции по комбинированному показателю: по шкале ШОКС-COVID (>10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 88\%$), уровню иН/Л (>5), индексу коморбидности (>3), длительности лихорадки (>5 дней), данным компьютерной томографии (КТ, 3–4-я степень поражения), уровню интерлейкина-6 (>40 нг/мл), уровню D-димера (>1000 нг/мл), после чего в обеих группах пациентам «присваивался» статус высокого (превышение одного из значений, указанных в скобках) или умеренного риска неблагоприятного исхода. Подтверждение диагноза производилось путем проведения полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки.

Пациентов включали в исследование при соблюдении всех правил GCP – GOOD Clinical Practice (качественной клинической практики), если они добровольно подписали информированное согласие, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Исследование проводилось в полном соответствии с принципами Хельсинкской

декларации по правам человека. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз COVID-19-пневмонии, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерием исключения из исследования являлось нежелание участвовать в исследовании.

Рандомизация с использованием таблицы случайных чисел проводилась в день госпитализации. После стратификации риска неблагоприятного исхода пациентам основной группы предложено использование профилактической антикоагулянтной терапии в группе умеренного риска неблагоприятного исхода с учетом веса пациента (5000 Ед нефракционированного гепарина подкожно через 8 часов при весе до 100 кг, 7500 Ед через 8 часов у пациентов с весом более 100 кг в рамках протокольной терапии без контроля активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) либо использование низкомолекулярного гепарина (НМГ) в дозе 2500 МЕ дальтепарина натрия фрагмина 1 раз в день до 100 кг и 5000 МЕ дальтепарина натрия 1 раз в день при весе пациента более 100 кг. При стратификации пациентов основной группы в высокий риск неблагоприятного прогноза доза антикоагулянта менялась на 7500 МЕ дальтепарина натрия подкожно 2 раза в день при весе до 100 кг и 10 000 МЕ подкожно 2 раза в день при весе более 100 кг и отсутствии противопоказаний. При невозможности введения (отсутствии) НМГ пациентам высокого риска неблагоприятного исхода в основной группе назначался нефракционированный гепарин (НФГ) 7500 Ед через 6 часов подкожно либо 10 000 Ед внутривенно на дозаторе с учетом массы тела и контролем АЧТВ через каждые 6 часов с последующей коррекцией вводимой дозы препарата. В контрольной группе при определении высокого либо умеренного риска неблагоприятного прогноза назначался нефракционированный гепарин 5000 Ед через 8 часов пациентам весом до 100 кг, 7500 Ед весом более 100 кг либо НМГ 0,3 и 0,6 мл 1 раз в день. При ухудшении общего состояния, подозрении на наличие тромботических событий (по лабораторным, инструментальным данным динамика уровня D-димера, УЗИ глубоких вен нижних конечностей, сердца, давлению в легочной артерии, КТ легочной артерии с контрастированием), по решению консилиума пациенты в обеих группах могли переводиться на лечебные дозы антикоагулянтов. Некоторое количество пациентов основной группы (n=39) после рандомизации отказались от участия в исследовании из-за нежелания получать исходно более высокую дозу антикоагулянта.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Анализ данных в группах высокого риска неблагоприятного исхода проводился с дважды заслепленными конечными точками: на следующий день после госпитализации и на этапе статистической обработки, что полностью исключает влияние субъективных факторов на оценку полученных результатов исследования.

Антибактериальная терапия назначалась при присоединении бактериальной инфекции либо соответствующем значении прокальцитонина в крови. До госпитализации антикоагулянтная и гормональная терапии не проводились.

Глюкокортикостероидная терапия (ГКС) назначалась исходя из тяжести клинического состояния, риска неблагоприятного прогноза,

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

сохранения лихорадки и падения сатурации менее 92% [5]. По данным КТ все пациенты (n=1004) имели признаки двухсторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. Компьютерная томография выполнялась на 16-рядном компьютерном томографе General Electric (США).

В качестве первичной конечной точки исследования использовалась оценка эффективности (выживаемость) и безопасности (частота кровотечений (по рекомендациям международного общества по тромбозам и гемостазу (ITSN), в том числе фатальных)) использования «промежуточной», лечебной дозы антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода в основной группе.

В качестве вторичной конечной точки исследования оценивались шансы развития тромбоза при использовании лечебной или профилактической дозы антикоагулянтов в зависимости от риска неблагоприятного прогноза на фоне инфекции COVID-19.

Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами клинического течения инфекции COVID-19 при поступлении в стационар представлена в табл. 1.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19

Общие характеристики	Основная группа, n=463	Контрольная группа, n=502	Уровень до- стоверности
Возраст, лет*	60,4 [51,0; 69,0]	60,3 [51,0; 69,0]	0,701
Мужчины, n (%)	222 (47,9%)	191 (38,7%)	0,84
Артериальная гипертензия, n (%)	262 (56,8%)	250 (52,1%)	0,15
ИБС, n (%)	217 (47,1%)	207 (43,1%)	0,24
Сахарный диабет, n (%)	64 (13,9%)	72 (15,0%)	0,64
ХОБЛ, бронхиальная астма, n (%)	17 (3,7%)	26 (2,8%)	0,11
Онкологические заболевания, n (%)	13 (2,8%)	12 (2,5%)	0,84
Клинические характеристики			
Температура тела, С°*	37,4 [36,8; 38,0]	37,3 [36,7; 37,9]	0,315
ЧДД до 25 в 1 мин, n (%)	409 (93%)	449 (96,6%)	0,858
ЧСС, уд/мин*	89 [80,0; 100,0]	88 [79,0; 97,0]	0,223
САД, мм рт. ст.*	130 [120,0; 140,0]	130 [120,0; 140,0]	0,271
SpO ₂ кислород, %*	96 [93,0; 97,0]	95 [93,0; 97,0]	0,512
Любая кислородная поддержка, n %	162 (35%)	193 (38,5)	0,257
Температура, дни*	3 [1,0; 5,0]	3 [2,0; 6,0]	0,031
Биохимические характеристики			
СРБ, мг/дл*	36,0 [11,4; 83,2]	20,4 [8,9; 48,0]	0,006
D-димер, мкг/мл*	527,5 [125,8; 1017,3]	124,5 [5,65; 835,3]	0,018
Фибриноген, г/л*	3,7 [3,1; 4,4]	3,6 [3,0; 4,3]	0,311
Лейкоциты, 10 ⁹ /л*	5,0 [3,6; 7,1]	4,9 [3,8; 6,5]	0,35
Лимфоциты, 10 ⁹ /л*	26 [17,0; 35,0]	28 [18,0; 36,0]	0,027
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л*	65 [54,0; 76,0]	63 [55; 74]	0,64
Нейтрофилы/лейкоциты, индекс*	2,5 [1,5; 4,5]	2,2 [1,5; 3,9]	0,147
Тромбоциты, 10 ⁹ /л*	178 [135,3; 233,0]	184 [144,0; 231,0]	0,77
Глюкоза, ммоль/л*	5,8 [5,0; 7,2]	5,6 [5,0; 7,2]	0,466
Креатинин, мкмоль/л*	82 [73,0; 97,0]	79 [69,0; 91,0]	0,43
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)*	76,2 [76,2; 86,9]	82,4 [66,4; 94,3]	0,001
ЛДГ, Ед/л*	597 [482,8; 744,8]	529 [414,8; 661,3]	0,001
Ферритин, Ед/л*	288 [146,0; 547,0]	268,5 [137,8; 448,5]	0,027
Поражение легких			
3–4-я стадии по КТ, n (%)	13,8%	16,3%	0,27
Лечение			
Доза дексаметазона*	8 [8,0; 8,0]	8 [7,0; 8,0]	0,54
Длительность лечения ГКС, дни (%)	9 [6,0; 12,0]	9 [6,0; 11,0]	0,229
Использование статинов, n (%)	62 (13,4)	68 (14,2)	0,771
Использование аспирина, n (%)	74 (16,1)	104 (21,7)	0,03
АЧТВ*	30,4 [27,3; 33,5]	29,1 [26,5; 32,0]	0,001
Кровотечения, n (%)	3 (0,7)	0	0,24

Примечание: * медиана [25%; 75%].

Table 1
Clinical characteristics of patients with infection COVID-19

General characteristics	Main group, n=463	Control group, n=502	Confidence level
Age, years *	60.4[51.0;69.0]	60.3 [51.0;69.0]	0.701
Men, n (%)	222 (47.9%)	191 (38.7%)	0.84
Arterial hypertension, n (%)	262 (56.8%)	250 (52.1%)	0.15
IHD, n (%)	217 (47.1%)	207 (43.1%)	0.24
Diabetes, n (%)	64 (13.9%)	72 (15.0%)	0.64
COPD, bronchial asthma, n (%)	17 (3.7%)	26 (2.8%)	0.11
Cancer, n (%)	13 (2.8%)	12 (2.5%)	0.84
Clinical characteristics			
Body temperature, C° *	37.4 [36.8;38.0]	37.3[36.7;37.9]	0.315
Frequency of respiratory movements up to 25 per 1 min, n (%)	409 (93%)	449 (96.6%)	0.858
Heart rate, ud/min *	89[80.0;100.0]	88[79.0;97.0]	0.223
Systolic Blood Pressure, mm Hg,*	130[120.0;140.0]	130[120.0;140.0]	0.271
SpO ₂ oxygen, %*	96[93.0;97.0]	95[93.0;97.0]	0.512
Any oxygen support, n %	162 (35%)	193 (38.5)	0.257
Temperature, days *	3[1.0;5.0]	3[2.0;6.0]	0.031
Biochemical characteristics			
CRP, mg/dL *	36.0[11.4; 83.2]	20.4[8.9; 48.0]	0.006
D-dimer, mcg/ml *	527.5[125.8; 1017.3]	124.5[56.5; 835.3]	0.018
Fibrinogen, g/L *	3.7[3.1; 4.4]	3.6[3.0; 4.3]	0.311
White blood cells, 10 ⁹ /L*	5.0[3.6; 7.1]	4.9[3.8; 6.5]	0.35
Lymphocytes, 10 ⁹ /L*	26[17.0; 35.0]	28[18.0; 36.0]	0.027
Neutrophils, 10 ⁹ /L*	65[54.0; 76.0]	63[55; 74]	0.64
Neutrophils/leukocytes, index *	2.5[1.5; 4.5]	2.2[1.5; 3.9]	0.147
Platelets, 10 ⁹ /L *	178[135.3; 233.0]	184[144.0; 231.0]	0.77
Glucose, mmol/L *	5.8[5.0; 7.2]	5.6[5.0; 7.2]	0.466
Creatinine, mcmol/L*	82[73.0; 97.0]	79[69.0; 91.0]	0.43
Glomerular Filtration Rate, ml/min /1.73 m ² (CKD-EPI)*	76.2[76.2; 86.9]	82.4[66.4; 94.3]	0.001
LDG Ed/l *	597[482.8; 744.8]	529[414.8; 661.3]	0.001
Ferritin Ed/l *	288[146.0; 547.0]	268.5[137.8; 448.5]	0.027
Lung lesions			
3-4 stage by CT, n (%)	13.8%	16.3%	0.27
Treatment			
Dose of dexamethasone *	8[8.0; 8.0]	8[7.0; 8.0]	0.54
Duration of GCS treatment, days (%)	9[6.0; 12.0]	9[6.0; 11.0]	0.229
Use of statins, n (%)	62 (13.4)	68 (14.2)	0.771
Use of aspirin, n (%)	74 (16.1)	104 (21.7)	0.03
Activated Partial Thromboplastine Time *	30.4[27.3; 33.5]	29.1[26.5; 32.0]	0.001
Bleedings, n (%)	3 (0.7)	0	0.24

Note: * median [25%; 75%].

Средний возраст пациентов составил 60,4 (51,0; 69,0) года в основной группе, 47,9% мужчин в основной группе, 60,3 (51,0; 69,0) года, 38,7% – в контрольной, $p > 0,05$. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25%, 75% процентиля). При обработке качественных признаков использованы критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность либо двухсторонний вариант точного критерия Фишера с применением при необходимости

поправки Бонферрони. Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна – Уитни.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$. Для расчета выживаемости использовалось построение кривой Каплана – Мейера. В работе использовался статистический пакет SPSS 17,5.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования анализировалось достижение первичных и вторичных точек исследования:

1. Оценка эффективности использования лечебной и профилактических доз антикоагулянтной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19.
2. Эффективность использования лечебной дозы антикоагулянтов в группе пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.
3. Безопасность использования лечебной дозы антикоагулянтов в группе пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.
4. Шансы развития тромбозов, летальности при использовании различных доз антикоагулянтной терапии.

На рис. 2 представлена выживаемость в основной и контрольной группах в целом, без учета деления на высокий либо умеренный риски развития неблагоприятного прогноза.

Анализ первичной точки исследования во всей выборке ($n=965$) свидетельствует о достоверном увеличении выживаемости с 85,7% в контрольной группе до 91,1% в основной группе ($p=0,003$).

Рис. 2. Выживаемость у пациентов с пневмонией при инфекции COVID-19 между основной и контрольной группами

Примечания: 1 – основная группа ($n=463$), 41 неблагоприятное событие (8,9%), 2 – контрольная группа ($n=502$), 72 неблагоприятных события (14,3%).

Fig. 2. Survival in patients with pneumonia in COVID-19 infection between the main and control groups

Notes: 1 – main group ($n=463$), 41 adverse events (8,9%), 2 – control group ($n=502$), 72 adverse events (14,3%).

Кривые выживаемости расходятся уже к 5-м суткам лечения. Вместе с тем к 22-му дню заболевания кривые вновь сходятся, и достоверности различий по выживаемости не отмечено ($p > 0,05$). Эти данные отмечены среди пациентов, переведенных в реанимационное отделение, где выживаемость уже достоверно не отличается.

Определение степени тяжести клинического состояния пациентов только по шкале ШОК-СOVID в наших условиях оказалось недостаточным из-за отсутствия возможностей рутинно всем оценивать в динамике все необходимые параметры. Кроме того, такие важные параметры, как длительность лихорадки (>5 суток), динамика иН/Л (>5), уровень интерлейкина-6 (>40 нг/мл), уровень коморбидности, преимущественно по сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек 3а-стадии и более (>3), отрицательная динамика состояния пациента с формированием невентилируемых зон «булжной мостовой» и раннего фиброза с «зонами консолидации» (КТ 3–4), дополняют оценку тяжести состояния, но не отражены в предлагаемой шкале. Наличие уровня D-димера >2000 нг/мл является вероятным параметром имеющегося тромбоза и позволяет включать алгоритм поиска ТЭЛА или тромбоза по большому кругу кровообращения. Вес пациента более 100 кг также является отдельной позицией, которую можно отнести к отдельному фактору риска (коморбидности).

В первые 5–9 дней заболевания именно протромбогенный статус определяет прогноз пациента с пневмонией среднетяжелой и тяжелой формами коронавирусной инфекции. Рост D-димеров в этот период свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и определяет более высокий процент летальности [35, 36]. По некоторым данным, частота тромбозов и тромбозмболий при инфекции COVID-19 может достигать 20–35%. У тяжелых пациентов в соматических и реанимационных отделениях микротромбоз мелких сосудов легких определяется у около 80% пациентов [37]. Вместе с тем отмечена высокая корреляция между уровнем D-димера и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом. Рост уровня показателя иН/Л $>5,7$ в динамике свидетельствует о высоком риске массивных тромбозов в 10,8 раза и увеличивает риск смерти [38]. Данный показатель широко освещен в литературе и использовался нами для динамической оценки клинического состояния пациента как крайне простой и малозатратный на фоне использования ГКС и без них. Увеличение иН/Л на каждую единицу увеличивает риск смерти пациента с COVID-19 на 8% после цифры 5, но такой показатель к 7-му дню лечения предсказывает необходимость неинвазивной ИВЛ в 3,3 раза ($p = 0,001$) и риск смерти в 11 раз ($p < 0,0001$) [39, 40].

На данном этапе экспертами многих стран мира рекомендовано использование антикоагулянтной терапии у пациентов с пневмонией и тяжелой формой инфекции COVID-19 (летальность в группе антикоагулянтной терапии при механической вентиляции составила 29,1% против 62,7%, $p = 0,001$, при отсутствии достоверности различий в соматических отделениях: летальность в группе АКТ составила 22,5% против 22,8% в контрольной группе, $p > 0,05$) [29]. Поэтому применение антикоагулянтной терапии в лечебной дозе не вызывает сомнений в условиях реанимационных отделений.

В крупном исследовании, проведенном в США, 4389 пациентов были рандомизированы в 3 группы: без антикоагулянтной терапии ($n=1530$, 34%), с профилактической дозой АКТ ($n=1959$, 44,5%), с лечебной дозой антикоагулянтов ($n=900$, 20,5%). Снижение риска смерти отмечено на 55% в группе с лечебной дозой АКТ и на 50% с профилактической дозой, без достоверности различий между собой, $p>0,05$. Вывод авторов данного исследования гласит следующее: лечебная и профилактическая дозы АКТ не имеют различий при терапии инфекции COVID-19 [41].

В другом крупном регистре отмечено, что, несмотря на то что 85–90% находились на профилактической дозе антикоагулянтов, количество артериальных и венозных тромбоэмболий составило 35,3% в отделении реанимации и 2,6% в стационарных отделениях, основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений и симптоматических венозных тромбоэмболий – 45,9% и 27,0% в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) соответственно [42].

При сравнении рекомендаций по профилактике тромбозов и тромбоэмболий на различных этапах оказания помощи выявляется достаточно сложный подход в профилактике тромбозов. Так, если вне госпиталя при наличии показаний к проведению антикоагулянтной терапии по профилактике тромбозов и тромбоэмболий мнение Американской коллегии пульмонологов (ACCF), Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), министерств здравоохранения России и Беларуси совпадают в плане назначения профилактических доз терапии, то при госпитализации пациентов либо переводе в отделение реанимации данные подходы в корне различаются. ACCF и ISTH сохраняют подходы ведения пациентов, в том числе и при наличии инфекции COVID-19, на госпитальном этапе в профилактических дозах использования антикоагулянтов, тогда как в России и Беларуси во временных протоколах прописываются начальные дозы в 5000 Ед через 8 часов, при тяжелом течении инфекции COVID-19 с пневмонией 5000 Ед через каждые 6 часов либо эквивалентные дозы низкомолекулярных гепаринов при их наличии. Кроме того, предписывается индивидуальное ведение пациентов при наличии избыточной массы тела 100 кг [44, 68].

В связи с неопределенностью в назначении антикоагулянтной терапии и сохраняющейся высокой летальностью в стационаре принята попытка ранжировать пациентов в группы по тяжести клинического состояния и риску неблагоприятного исхода с применением профилактической и лечебной доз антикоагулянтной терапии (АКТ) в контрольной и основной группах исследования, данные представлены на рис. 3 и 4.

Анализ выживаемости пациентов с пневмонией со среднетяжелой и тяжелой клиническими формами течения инфекции COVID-19 после определения высокого риска неблагоприятного исхода в группах исследования, представленный на рис. 3, свидетельствует о достоверном увеличении выживаемости в основной группе при назначении лечебной дозы антикоагулянтов над профилактической в контрольной группе ($p=0,0001$). Выживаемость в контрольной группе составила 59,6%, в основной группе – 79,8%, что свидетельствует о целесообразности деления на группы риска неблагоприятного исхода и при высоком риске упреждать появление осложнений и летальных исходов

Рис. 3. Выживаемость у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода с пневмонией при инфекции COVID-19 между основной и контрольной группами

Примечания: 1 – основная группа (n=178), 36 неблагоприятных событий (20,2%), 2 – контрольная группа (n=171), 69 неблагоприятных событий (40,4%).

Fig. 3. Survival in patients with a high risk of an adverse outcome with pneumonia in COVID-19 infection between the main and control groups

Notes: 1 – main group (n=178), 36 adverse events (20,2%), 2 – control group (n=171), 69 adverse events (40,4%).

назначением лечебной дозы антикоагулянтной терапии, несмотря на присутствующее еще мнимое благополучие в первые несколько суток заболевания.

На рис. 4 представлены данные пациентов с умеренным риском неблагоприятного исхода с пневмонией при инфекции COVID-19 между исследуемыми группами.

У пациентов умеренного риска неблагоприятного события в обеих группах (рис. 4) на фоне использования профилактических доз антикоагулянтной терапии в соматических отделениях достоверности различий в выживаемости не наблюдалось ($p > 0,05$). Таким образом, важным инструментом в тактике ведения пациентов является раннее их деление на риски неблагоприятного исхода по существующим шкалам (ШОКС-COVID) с их дополнением ранее представленными параметрами, свидетельствующими о тяжести течения инфекции COVID-19.

Важной второй конечной клинической точкой исследования явилась оценка безопасности использования антикоагулянтной терапии в лечебных дозах у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода (табл. 2).

При анализе частоты кровотечений (табл. 2) при использовании лечебной или профилактической дозы антикоагулянтов не отмечено достоверности различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

Более того, 3 случая кровотечения в основной группе произошли на профилактической дозе НФГ (5000 Ед) в группе умеренного риска развития неблагоприятного прогноза. Два из них состоялись из передней

Рис. 4. Выживаемость у пациентов с умеренным риском неблагоприятного исхода с пневмонией при инфекции COVID-19 между основной и контрольной группами

Примечания: 1 – основная группа (n=285), 5 неблагоприятных событий (1,8%), 2 – контрольная группа (n=331), 3 неблагоприятных события (0,9%).

Fig. 4. Survival in patients with a moderate risk of an adverse outcome with pneumonia in COVID-19 infection between the main and control groups

Notes: 1 – main group (n=285), 5 adverse events (1,8%), 2 – control group (n=331), 3 adverse events (0,9%).

стенки брюшной полости в местах инъекции лекарства. Одно проявилось в виде тяжелого желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего переливания компонентов крови и последующего хирургического вмешательства в другом стационаре.

Данная позиция должна всегда оцениваться при назначении антикоагулянтной терапии с целью оценки безопасности проводимого лечения. Частота кровотечений на АКТ при инфекции COVID-19, по данным различных авторов, варьирует следующим образом: до 3% на лечебной дозе до 1,7% на профилактической и 1,9% без использования антикоагулянтов. Среди умерших 42% тромбозов зарегистрировано

Таблица 2
Частота развития кровотечений при использовании антикоагулянтной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19

Группы	Кровотечения		Достоверность различий, р
	Да (n, %)	Нет (n, %)	
Основная (n=463)	3 (0,6)	460 (99,4)	p=0,11
Контрольная (n=502)	0	502 (100)	

Table 2
Incidence of bleeding in anticoagulant therapy in patients with COVID-19 infection

Groups	Bleedings		Significance of differences, p
	Yes (n, %)	No (n, %)	
Main group (n=463)	3 (0.6)	460 (99.4)	p=0.11
Control group (n=502)	0	502 (100)	

среди пациентов без АКТ и 27% на использовании последних [41]. Эти данные свидетельствуют о важности использования адекватных доз АКТ в каждом конкретном случае.

Использование аспирина в дозе 81 мг до госпитализации (4 госпиталя США) уменьшило потребность в реанимации и механической вентиляции, но не снизило летальность [43]. В исследовании RECOVERY аспирин будет исследован в качестве возможного кандидата для лечения COVID-19 в 2021 г.

Частота развития тромбозов как вторичной точки исследования на фоне использования различных доз антикоагулянтной терапии представлена в табл. 3.

Развитие тромбозов (табл. 3) было связано непосредственно с течением инфекции COVID-19 (40,9% в контрольной группе на профилактической антикоагулянтной терапии в группе высокого риска неблагоприятного исхода). Использование лечебных доз НМГ в основной группе привело к снижению частоты тромбозов до 14,6% ($p=0,0001$). Такие результаты чаще возникали при позднем обращении пациента (более 10 дней от начала заболевания). В группе умеренного риска достоверности различий в частоте тромбозов не получено ($p>0,05$). Использование лечебной дозы АКТ в основной группе повлияло на результаты в группах в целом и позволило снизить частоту тромбозов с 14,3% в контрольной группе до 6,0 в основной ($p=0,0001$). Использование аспирина в дозе 75 мг составило 16,1% в основной группе против 21,7% в контрольной ($p=0,03$), что обусловлено более частым назначением последнего врачами при диагностируемом тромбозе.

Влияние АКТ на риски развития летальности, в том числе в группах высокого риска неблагоприятного исхода тромбоза, представлено в табл. 4.

Таблица 3
Частота развития тромбозов при использовании антикоагулянтной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19

Группы	Тромбозы		Достоверность различий, p
	Да (n, %)	Нет (n, %)	
Основная (n=463)	28 (6,0)	435 (94,0)	p=0,0001
Контрольная (n=502)	72 (14,3)	430 (85,7)	
Основная (высокий риск, n=178)	26 (14,6)	152 (85,4)	p=0,0001
Контрольная (высокий риск, n=171)	70 (40,9)	101 (59,1)	
Основная (умеренный риск, n=285)	2 (0,7)	283 (99,3)	p=0,1
Контрольная (умеренный риск, n=331)	2 (0,6)	329 (99,4)	

Table 3
Incidence of thrombosis in anticoagulant therapy in patients with COVID-19 infection

Groups	Thromboses		Significance of differences, p
	Yes (n, %)	No (n, %)	
Main group (n=463)	28 (6.0)	435 (94.0)	p=0.0001
Control group (n=502)	72 (14.3)	430 (85.7)	
Main group (high risk, n=178)	26 (14.6)	152 (85.4)	p=0.0001
Control group (high risk, n=171)	70 (40.9)	101 (59.1)	
Main group (moderate risk, n=285)	2 (0.7)	283 (99.3)	p=0.1
Control group (moderate risk, n=331)	2 (0.6)	329 (99.4)	

Таблица 4

Влияние антикоагулянтной терапии на риски развития первичных и вторичной конечных клинических точек у пациентов с инфекцией COVID-19 (95% ДИ)

Показатели	Летальность (общая)	Летальность (высокий риск)	Тромбозы (высокий риск)
ОР	0,62 (0,43–0,89)	0,5 (0,35–0,7)	0,25 (0,17–0,36)
СОР	0,38 (0,09–0,66)	0,5 (0,26–0,73)	0,75 (0,58–0,89)
АСР	0,05 (0,01–0,09)	0,2 (0,1–0,29)	0,52 (0,4–0,6)
ЧБНЛ	18 (70–11)	5 (9–3)	2 (2–2)
ОШ	0,58 (0,38–0,87)	0,37 (0,23–0,6)	0,09 (0,05–0,17)

Примечания: ОР – относительный риск, СОР – снижение относительного риска, АСР – абсолютное снижение риска, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо пролечить, для предотвращения одного неблагоприятного исхода, ОШ – отношение шансов.

Table 4

Effect of anticoagulant therapy on the risks of development of primary and secondary clinical endpoints in patients with COVID-19 infection (95% CI)

Indicators	Lethality (general)	Lethality (high risk)	Thromboses (high risk)
RR	0.62 (0.43–0.89)	0.5 (0.35–0.7)	0.25 (0.17–0.36)
RRR	0.38 (0.09–0.66)	0.5 (0.26–0.73)	0.75 (0.58–0.89)
ARR	0.05 (0.01–0.09)	0.2 (0.1–0.29)	0.52 (0.4–0.6)
NPTPAO	18 (70–11)	5 (9–3)	2 (2–2)
OR	0.58 (0.38–0.87)	0.37 (0.23–0.6)	0.09 (0.05–0.17)

Notes: RR – relative risk, RRR – reduced relative risk, ARR – absolute risk reduction, NPTPAO – number of patients to be treated to prevent one adverse outcome, OR – odds ratio.

При анализе табл. 4 выявлено, что статистическое достоверное абсолютное снижение риска (АСР) у пациентов с пневмонией средней и тяжелой клинических форм течения инфекции COVID-19 в наибольшей мере при назначении лечебных доз АКТ присуще для профилактики развития тромбозов (на 52%, ДИ 0,4–0,6), что повлекло за собой снижение летальности в группе высокого риска неблагоприятных событий (на 20%, ДИ 0,1–0,29) и летальности в целом (АСР=5%, ДИ 0,01–0,09). Это свидетельствует о высокой клинической эффективности предложенной антикоагулянтной терапии в лечебной дозе и может шире использоваться в клинической практике после определения риска неблагоприятного прогноза у пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19. Наибольшее снижение относительного риска произошло в когорте предупреждения тромбозов на фоне АКТ (0,75, ДИ 0,58–0,89), что повлекло снижение летальности в наиболее тяжелой группе пациентов (0,5, ДИ 0,26–0,73). Отношение шансов (ОШ) развития тромбоза, в том числе на микроциркуляторном уровне, что важно с позиции патофизиологии развития инфекции COVID-19 в организме, составило 9% в основной группе (ДИ 0,05–0,17). Шансы развития летального исхода в группе высокого риска неблагоприятного исхода оказались ниже в группе использования лечебных доз АКТ (37%, ДИ 0,23–0,6), чем в основной группе в целом (58%, ДИ 0,38–0,87). Параметр ЧБНЛ для предупреждения тромбоза в основной группе составил 2 (ДИ 2–2), предупреждения летальности в группе высокого риска неблагоприятного прогноза – 5 (ДИ 9–3), летальности в целом – 19 (ДИ 70–11).

Снижение частоты тромботических осложнений не решает всех вопросов, связанных с клиническим течением инфекции COVID-19 [44].

Таким образом, деление пациентов на подгруппы с выделением когорт высокого риска неблагоприятного исхода позволяет своевременно изменять тактику антикоагулянтной терапии, используя в них лечебные дозы препаратов, что снижает частоту развития тромбозов, уменьшает летальность при отсутствии достоверной разницы в частоте кровотечений. Исследование использования ГКС в этих группах требует дальнейшего изучения.

■ ВЫВОДЫ

1. Стратификация риска неблагоприятного прогноза у пациента с пневмонией со среднетяжелой и тяжелой клиническими формами инфекции COVID-19 позволяет адекватно подходить к выбору целевой дозы антикоагулянтной терапии. Назначение лечебных доз антикоагулянтов в основной группе при высоком риске неблагоприятного прогноза, а также с учетом веса пациента привело к снижению тромбозов с 40,9% в контрольной группе до 14,6% ($p=0,0001$) и летальности с 40,4% до 20,2% ($p=0,0001$).
2. Изменение стратегии ведения пациентов после стратификации риска неблагоприятного прогноза, упреждающей антикоагулянтной терапии позволило увеличить выживаемость в исследовании с 85,7% в контрольной группе до 91,1% в основной ($p=0,003$).
3. Абсолютное снижение риска тромбозов в основной группе высокого риска неблагоприятного прогноза составило 0,52 (ДИ 0,4–0,6), летальности – 0,2 (ДИ 0,1–0,29), общей летальности – 0,05 (ДИ 0,01–0,09). Для предупреждения всего одного тромбоза необходимо пролечить 2 пациентов антикоагулянтами в лечебной дозе (ДИ 2–2), для предупреждения 1 летального случая в группе высокого риска неблагоприятного прогноза – 5 пациентов (ДИ 9–3).

Вклад авторов: Саливончик Д.П. – формирование идеи, концепции и дизайна исследования, базы данных в SPSS 17,5, написание статьи, выдвижение и проверка гипотез, статистический анализ полученных результатов, редактирование текста статьи, обзор литературы, формирование выводов статьи, перевод рисунков на английский; Стома И.О. – редактирование текста статьи, обзор литературы, анализ полученной базы данных; Доценко Э.А. – редактирование текста статьи, проверка результатов полученного исследования, обзор литературы; Иванцов О.А. – обзор литературы по COVID-19 и антикоагулянтной терапии; Лемешков Л.А. – обзор литературы по COVID-19 и тромбозу; Лисицын А.Г. – сбор материала исследования, формирование базы Excel, перевод данных таблиц на английский язык.

Authors' contribution: Salivonchik D. – formation of the idea, concept and design of the study, database in SPSS 17.5, writing the article, promotion and testing hypotheses, statistical analysis of the results, editing the text of the article, review of the literature, formation of conclusions of the article, translation of drawings into English; Stoma I. – editing the text of the article, review of the literature, analysis of the obtained database; Dotsenko E. – editing the text of the article, verification of the results of the study, review of the literature; Ivantsov O. – review of the literature on COVID-19 and

anticoagulant therapy; Lemeshkov L. – review of the literature on COVID-19 and thrombosis; Lisitsyn A. – collection of research material, formation of the Excel database, translation of these tables into English.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pericás JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E et al. (2020) COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal*, vol. 41, no 22, pp. 2092–112. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa462.
2. Wu Z, McGoogan JM. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, vol. 323, no 13, pp. 1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no 18, pp. 1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S et al. (2020) Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 94, no 81–7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.040.
5. Vremennye rekomendacii ob organizacii okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s infekciej COVID-19. Prikaz MZ RB №1195 ot 11.11.2020.g. [Temporary recommendations on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 1195 of 11.11.2020.]
6. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Mackeplichvili S.T., Plisyuk A.G. (2020) Uprezhdayushchaya protivovospalitel'naya i antikoagulyantnaya terapiya v lechenii prodvinutyyh stadij novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). [Preventive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of new coronavirus infection (COVID-19)] Razbor klinicheskikh sluchaev i dizajn issledovaniya: KOLhiciprOtivRukSolitiniba l sekukinumaba v otkrytom prospektivnom randomiziruemom issledovanii u pacientov s COVID-19 (KOLORIT). *Kardiologiya*, vol. 60, no 9, pp. 4–21.
7. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. (2020) Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, no 5, pp. 2620–9. doi: 10.1172/JCI137244.
8. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y et al. (2020) Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med*; pp. 2666634020300040. doi: 10.1016/j.medj.2020.05.002.
9. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, Sikkema L et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. (2020) *Bioinformatics*. Available at: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.049254>.
10. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao B, Wang G-Q. (2020) Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55, no 5, pp. 105954. doi: 10.1016/j.ijantim-cag.2020.105954.
11. Zajrtiyan O.V., Samsonova M.V., Mihaleva L.M., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M. i dr. (2020) Patologicheskaya anatomiya COVID-19 [Pathological anatomy of COVID-19]: Atlas. M.: GBU «NIOZMM DZM», pp. 140. ISBN 978-5-907251-57-1.
12. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. (2020) *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 20, no 4, pp. 425–34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
13. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P et al. (2020) Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*, vol. 55, no 6, pp. 2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, Mc Ginn T, Davidson KW et al. (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, vol. 323, no 20, pp. 2052. doi: 10.1001/ja-ma.2020.6775.
15. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, vol. 395, no 10239, pp. 1763–70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
16. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. (2020) Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, pp. 203539. [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
17. Salivonchik D.P., Salivonchik E.I. (2020) Energeticheskij kollaps pri COVID-19: diagnostika i lechenie. [Energy collapse in COVID-19: diagnostics and treatment]. *Recept*, vol. 23, no 5, pp. 680–693.
18. Mangalmurti N, Hunter CA. (2020) Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, vol. 53, no 1, pp. 19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017.
19. Rizzo P, VieceliDalla Segia F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. (2020) COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm. *Basic Research in Cardiology*, vol. 115, no 3, pp. 31. doi: 10.1007/s00395-020-0791-5
20. Mareev V.Yu. (2020) Pul's terapiya steroidnymi gormonami bol'nyh s koronavirusnoj pnevmoniej (COVID-19), sistemnym vospaleniem i riskom venoznyh trombozov i tromboembolij (issledovanie PUTNIK) [Pulse therapy with steroid hormones in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation, and the risk of venous thrombosis and thromboembolism (PUTNIK study)]. *Cardiology*, vol. 60, no 6, pp. 16–29. doi: 10/18087/cardio.2020.6.n1226.
21. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. NEJMoa2021436. [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

22. Liao X, Wang B, Kang Y. (2020) Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*, vol. 46, no 2, pp. 357–60. doi: 10.1007/s00134-020-05954-2.
23. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C. (2020) Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*, vol. 18, no 1, pp. 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0.
24. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayooz Z, Vart P, Rao S. (2012) Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*, vol. 5, no 1, pp. 2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2.
25. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. (2020) The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, vol. 84, pp. 106504. Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.in-timp.2020.106504.
26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no 4, pp. 844–7. doi: 10.1111/jth.14768.
27. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M. (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no 5, pp. 1023–6. doi: 10.1111/jth.14810.
28. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. (2020) Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, vol. 173, no 4, pp. 268–77. doi: 10.7326/M20-2003.
29. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA et al. (2020) Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 76, no 1, pp. 122–4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, vol. 191, pp. 145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
31. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M et al. (2020) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18(7):1743–6. DOI: 10.1111/jth.14869.
32. Wise J. (2020) Covid-19 and thrombosis: what do we know about the risks and treatment. *BMJ*, vol. 369, pp. 2058. doi: 10.1136/bmj.m2058.
33. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R et al. (2020) Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*, vol. 7, no 5, pp. 362–3. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
34. De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L. (2020) The Effects of ARBs, ACEis, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents. *Journal of the American Medical Directors Association*, vol. 21, no 7, pp. 909–914.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2020.06.018.
35. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McCloud TC et al. (2020) Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*, pp. 201629. [Epub ahead of print]. doi: 10.1148/radiol.2020.201629.
36. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. (2020) Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *European Respiratory Journal*, vol. 56, no 1, pp. 2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020.
37. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T et al. (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, vol. 191, pp. 9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024].
38. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu Aİ, Yüksel S et al. (2016) Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Archives of Medical Science*, vol. 1, pp. 95–100. doi: 10.5114/aoms.2016.57585.
39. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R et al. (2020) Tissue-specific tolerance in fatal Covid-19. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.02.20145003v1>.
40. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S et al. (2020) Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 12, no 7, pp. 415–22. doi: 10.14740/jocmr4227].
41. Nadkarni G.N., Lala A., Bagiella E., Chang H.L., Moreno P.R., Pujadas E., Arvind V et al. (2020) Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, vol. 76, no 16, pp. 1815–1826.
42. Piazza G. (2020) Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complication in Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol*, vol. 76, no 18, pp. 2060–72.
43. Chow J.H., Khanna A.K., Kethireddy S., Yamane D., Levine A., Jackson, McCurdy M.T., Tabatabai A. et al. Aspirin Use in Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesthesia & Analgesia J Publish Ahead of Print*. doi: 10/1213/ANE.0000000000005292.
44. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R et al. (2020) Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Pathology*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.20099960v1>.

Подана/Submitted: 26.04.2021

Принята/Accepted: 31.05.2021

Контакты/Contacts: baro1@rambler.ru