

УДК 616-08-035; 616-035.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55

А. А. КОРШУНОВА, А. Н. КУЛИКОВ, Ю. П. КОВАЛЬЧУК,
М. И. КАДИНСКАЯ, С. В. ЛАПИН, В. М. ТЕПЛОВ,
О. В. СТАНЕВИЧ, Е. А. БАКИН

Тромботические и геморрагические события у больных, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (опыт одного центра)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: aftotrof@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.07.22 г.; принята к печати 26.08.22 г.

Резюме

Введение. Важным патогенетическим фактором возникновения осложнений при новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 является ковид-ассоциированная коагулопатия, а назначение антикоагулянтов рассматривается в качестве одного из основополагающих компонентов терапии. **Целью** исследования стал поиск оптимального режима антикоагулянтной терапии у больных НКИ тяжелого течения. **Материалы и методы.** Исследование носит ретроспективный характер, включило в себя анализ историй болезни 947 больных с подтвержденной НКИ. Выполнен анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера с целью оценки влияния того или иного режима антикоагулянтной терапии на возникновение следующих событий: тромбоз, кровотечение, летальный исход. Для исключения влияния кофакторов применен метод псевдорандомизации («propensity score matching» – PSM) с последующим построением кривых Каплана – Мейера. **Результаты.** Среди 947 пациентов с тяжелой НКИ COVID-19 было верифицировано 27 тромботических событий у 24 пациентов и 44 геморрагических инцидента у 38 больных. День наступления события вне зависимости от выбора точки отсчета (начало заболевания или 1-й день госпитализации) и его характера (тромбоз или кровотечения) не имел статических различий ($p=0,33$ и $p=0,12$ соответственно). Режим антикоагулянтной терапии статистически значимо не влиял на развитие тромбоза, кровотечения или летального исхода, в том числе и после применения метода PSM. **Заключение.** Назначение лечебных доз антикоагулянтов у больных тяжелой НКИ COVID-19 не дает преимуществ перед использованием профилактических доз в отношении риска тромбозов, кровотечений и летального исхода.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ковид, ковид-ассоциированная коагулопатия, тромбоз, кровотечение, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Коршунова А. А., Куликов А. Н., Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Лапин С. В., Теплов В. М., Станевич О. В., Бакин Е. А. Тромботические и геморрагические события у больных, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (опыт одного центра). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):47–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55.

UDC 616-08-035; 616-035.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55

A. A. KORSHUNOVA, A. N. KULIKOV, Y. P. KOVALCHUK,
M. I. KADINSKAYA, S. V. LAPIN, V. M. TEPLOV,
O. V. STANEVICH, E. A. BAKIN

Thrombotic and hemorrhagic events in patients with a new coronavirus infection COVID-19 (experience of one center)

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: aftotrof@yandex.ru

Received 07.07.22; accepted 26.08.22

Summary

Introduction. COVID-associated coagulopathy is an important pathogenetic factor in the development of new coronavirus infection (NCI) complications. Therefore the use of anticoagulants is considered as one of the fundamental components of

the therapy of NCI. The *aim* of the study was to find the optimal anticoagulant therapy regimen in patients with severe NCI. *Materials and methods.* The study is retrospective and included an analysis of 947 cases of confirmed NCI. A survival analysis was performed with the construction of Kaplan-Meier curves in order to assess the effect of a particular anticoagulant therapy regimen on the occurrence of thrombosis, bleeding, and death. In order to exclude the influence of cofounders due to the retrospective nature of the study, the pseudorandomization method («propensity score matching») was used, followed by the re-construction of Kaplan-Meier curves. *Results.* Among 947 patients with severe COVID-19, 27 thrombotic events were verified in 24 patients and 44 hemorrhagic incidents in 38 patients. The day of the event, regardless of the choice of the starting point (the onset of the disease or the 1st day of hospitalization) and its nature (thrombosis or bleeding), had no statistical differences ($p=0.33$ and $p=0.12$, respectively). The use of a particular anticoagulant therapy regimen did not significantly affect the development of thrombosis, bleeding or death, including the use of the propensity score matching method. *Conclusion.* Thus, using therapeutic doses of anticoagulants in COVID-19 patients does not give advantages over the use of preventive doses concerning the risk of thrombosis, bleeding and death.

Keywords: novel coronavirus infection, covid, covid-associated coagulopathy, thrombosis, bleeding, endothelial dysfunction

For citation: Korshunova A. A., Kulikov A. N., Kovalchuk Y. P., Kadinskaya M. I., Lapin S. V., Teplov V. M., Stanevich O. V., Bakin E. A. Thrombotic and hemorrhagic events in patients with a new coronavirus infection COVID-19 (experience of one center). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(3):47–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-47-55.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 является заболеванием инфекционной этиологии, возбудителем которого служит оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, проникающий в клетки организма через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), обильно локализованные во многих тканях организма, в том числе в легочной ткани и эндотелии сосудов [1]. Важным патогенетическим фактором возникновения осложнений при тяжелых формах НКИ COVID-19 является ковид-ассоциированная коагулопатия [2]. Таким образом, назначение антикоагулянтов стало рассматриваться в качестве одного из основополагающих компонентов терапии НКИ [3]. Между тем не существует единого мнения по поводу категорий пациентов, которым такое лечение действительно показано, а также единых подходов к выбору и дозированию применяемого антикоагулянта [4–6]. Задачами исследования стал поиск оптимального режима антикоагулянтной терапии у больных НКИ тяжелого течения.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование носит ретроспективный характер, основано на анализе историй болезни 947 больных (467 женщин (49,31 %) и 480 мужчин (50,68 %), средний возраст – $60,52 \pm 14,4$ лет), госпитализированных в Центр для лечения больных с НКИ COVID-19 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с ноября 2020 г. по март 2021 г.

Дизайн исследования предполагал анализ частоты и характера тромботических и геморрагических событий в данной популяции обследуемых, сравнение эффективности и безопасности двух режимов антикоагулянтной терапии (профилактические и лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов). Антикоагулянтную терапию у подавляющего числа пациентов проводили низкомолекулярным гепарином Эноксапарин, профилактические дозы составляли $0,5$ мг/кг 2 раза в сутки, лечебные дозы – 1 мг/кг/сутки подкожно 2 раза в сутки.

В качестве критериев эффективности антикоагулянтной терапии рассматривались следующие конеч-

ные точки: факт тромботического события и летальный исход, в качестве критерия безопасности – факт геморрагического события.

Всем 947 пациентам было проведено клиническое и лабораторное обследование, включающее в себя развернутый клинический анализ крови, скрининг коагуляционного гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген), Д-димер, стандартные биохимические тесты (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), фракции билирубина, общий белок, калий, натрий, креатинин, мочевины, глюкоза), воспалительные маркеры (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин).

Для уточнения степени распространенности поражения легочной ткани выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки (КТОГК) (всем при поступлении в стационар, в дальнейшем – при ухудшении состояния или подозрении на развитие осложнений НКИ). При наличии у пациента нескольких протоколов КТ ОГК во время госпитализации учитывался результат с наибольшим процентом поражения легочной ткани.

В процессе статистического анализа учитывали следующие данные: наличие коморбидности (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и ее осложнения, фибрилляция предсердий, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, активное онкологическое заболевание), факт и характер проводимой антицитокриновой и антикоагулянтной терапии, факт и режим применения антиагрегантов.

Средний возраст обследованных пациентов составил $60,5 \pm 14,4$ года, индекс массы тела – $29,1 \pm 5,5$ кг/м², 55,2 % пациентов были мужского пола. Средняя длительность госпитализации составила $12,7 \pm 6,5$ дня. Сопутствующая патология в данной когорте была представлена следующим образом: 14,4 % пациентов страдали тем или иным типом (1 или 2) сахарного диабета, 52,5 % – гипертонической болезнью,

Медианы наступления тромботических и геморрагических событий у больных COVID-19 с начала болезни и 1-го дня госпитализации

Table 1

Median onset of thrombotic and hemorrhagic events in COVID-19 patients from the onset of the disease and the first day of hospitalization

	Тромбозы	Кровотечения	p
День наступления события	16 [12; 21]	19 [13; 23,75]	0,3339
День наступления события*	8 [6; 11,5]	10 [6; 16]	0,1204

* – точка отсчета – начало госпитализации.

ишемической болезнью сердца – 14,4 %, 8,0 % – фибрилляцией предсердий, 3,5 % – бронхиальной астмой, 11,3 % – хронической обструктивной болезнью легких, 6,9 % – онкологическим заболеванием в активной стадии.

Среднетяжелая форма течения НКИ COVID-19 обнаружена у 64,7 % обследованных, тяжелая – у 30,5 %, крайне тяжелое течение – у 4,6 %.

Подавляющее большинство (77,3 %) получали антицитокиновую терапию в виде глюкокортикостероидов (ГКС) парентерально, у 10,5 % к ГКС были добавлены ингибиторы интерлейкина-6 (Тоцилизумаб, Олоклизумаб), у 9,9 % – ингибиторы янус-киназ (Барцитиниб, Руксолитиниб, Тофацитиниб), 2,1 % обследованных получили все три группы антицитокиновых препаратов.

В качестве антикоагулянтной терапии применялся низкомолекулярный гепарин Эноксапарин, как минимум, в профилактических дозах (0,5 мг/кг 1–2 раза/сутки, 43,2 % пациентов), при наличии показаний и у больных тяжелого и крайне тяжелого течения – лечебные дозы (1 мг/кг/сутки подкожно 2 раза/сутки).

Наличие тромботического или геморрагического события во время госпитализации устанавливалось на основании клинических критериев при наличии лабораторного или инструментального подтверждения.

Для статистических расчетов использовалась программа «StatPlus Pro Build 7.6.1.0», а также пакет «RStudio» на базе языка «R»: при сравнении эффективности и безопасности двух режимов антикоагулянтной терапии (профилактические или лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов) был выполнен анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера. В качестве первичной конечной точки рассматривали летальный исход, в качестве вторичных – тромбоз и кровотечение.

Важно отметить, что анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера был выполнен на ретроспективной выборке, и назначение антикоагулянтной терапии не было рандомизировано, что не исключало влияния кофакторов. С целью нивелирования этих факторов был применен метод «propensity score matching» (PSM), или псевдорандомизации.

В качестве переменных-ковариат были выбраны возраст, индекс массы тела (ИМТ), день болезни на момент госпитализации, уровни Д-димера, АПТВ,

ПТИ, ПТВ, МНО, фибриногена, ЛДГ, прокальцитонина, СРБ, тромбоцитов, ферритина. Для каждого наблюдения (тромбоз, кровотечение, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, выписка, летальный исход) был рассчитан индекс соответствия. Далее выполнена проверка баланса распределения значений индекса соответствия и переменных-ковариат между группами сравнения, были рассчитаны меры эффекта воздействия факторов на основании метода «взвешивания», оценена эффективность мер устранения дисбаланса ковариат. Таким образом, из общей выборки выделены 453 пациента тяжелого течения (с дыхательной недостаточностью), которые были разделены на две группы: 146 больных получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов, 307 – полные дозы низкомолекулярных гепаринов. При этом больные с тромбозами и кровотечениями, диагностированными при поступлении, в группы не включались.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе медицинских карт 947 больных зарегистрировано 27 тромботических эпизодов (событий) у 24 (2,5 %) пациентов, у 3 из них – повторные тромбозы. Все тромботические эпизоды отмечались только у больных с тяжелой формой COVID-19.

Структура тромботических событий была следующей:

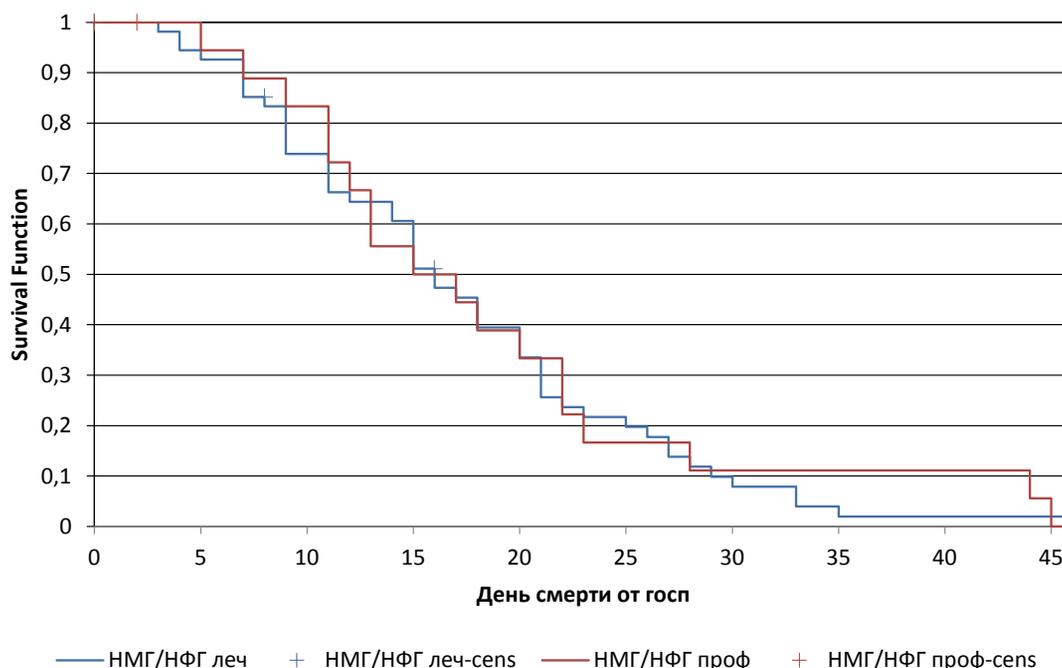
- тромбозы поверхностных вен (6 событий);
- тромбозы глубоких вен (7 событий);
- тромбоз эмболии и тромбозы легочных артерий (10 событий);
- инфаркт миокарда 1-го типа (1 событие);
- тромбы в камерах сердца (2 события);
- артериальный тромбоз (1 событие).

Преобладающим типом тромботических событий стали венозные тромбозы и эмболии. Однако в большей части случаев наличия тромбов в легочных артериях (9 из 10) потенциальный источник эмболии идентифицирован не был, что допускает возможность пульмонального тромбоза *in situ*.

Различные варианты кровотечений в изучаемой популяции отмечены в 44 случаях, все они встречались у пациентов с тяжелым течением НКИ COVID-19 (38 больных, или 4,0 % от всех больных), у некоторых пациентов возникали повторные кровотечения (6 пациентов).

Структура геморрагических событий (n=44) была следующей:

Survival Function



здесь и далее Survival function – функция выживаемости; «день смерти от госп» – день летального исхода, отсчитанный от 1-го дня госпитализации; НМГ/НФГ леч – лечебная доза антикоагулянта; НМГ/НФГ леч-cens – цензурированные данные по пациентам, получившим лечебную дозу антикоагулянтов; НМГ/НФГ проф – профилактическая доза антикоагулянта; НМГ/НФГ проф-cens – цензурированные данные по пациентам, получившим профилактическую дозу антикоагулянтов

Рис. 1. График кривой выживаемости в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенный по методу Каплана – Мейера

Fig. 1. The survival curve depending on the anticoagulant therapy, constructed by the Kaplan – Meyer method

Таблица 2

Медиана выживаемости в зависимости от характера применяемой антикоагулянтной терапии

Table 2

Median survival rate depending on the nature of anticoagulant therapy

Группа	Медиана	LCL (95 %)	UCL (95 %)	Q1	Q3
Все (n=947)	16,0000	14,0000	20,0000	22,0000	11,0000
Лечебные дозы антикоагулянтов (n=538)	16,0000	14,0000	20,0000	22,0000	9,0000
Профилактические дозы антикоагулянтов (n=409)	15,0000	12,0000	22,0000	22,0000	11,0000

Примечание: здесь и далее LCL (95 %) – lower control limit – нижняя контрольная граница; UCL (95 %) – upper control limit – верхняя контрольная граница; Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль.

- гематомы различных локализаций (21 событие);
- желудочно-кишечные кровотечения (9 событий);
- носовое кровотечение (7 событий);
- абдоминальное кровотечение (1 событие);
- гемоторакс (1 событие);
- легочное кровотечение (2 события);
- макрогематурия (3 события).

Таким образом, наиболее часто встречающимися вариантами геморрагических событий были гематомы мягких тканей различных локализаций (21 эпизод) и желудочно-кишечные кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (10 эпизодов), в том числе кровотечения из дивертикулов на фоне обострения дивертикулита толстой кишки.

Сопоставляя частоту наступления тромботических и геморрагических событий, можно прийти к

выводу о том, что последние в процессе лечения возникали едва ли не чаще, чем первые ($p=0,07$). При сравнительном анализе тромботических или геморрагических эпизодов не выявлено различий во времени их возникновения (табл. 1).

С учетом достаточно высокой частоты кровотечений, важно было решить вопрос о наиболее эффективном и безопасном режиме лечения антикоагулянтами. Для этого был выполнен анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера. При этом за исходную точку был взят 1-й день госпитализации.

Не было обнаружено статистических различий в выживаемости между больными исследуемых групп в зависимости от назначения профилактической или лечебной дозы низкомолекулярного гепарина (рис. 1; табл. 2; 3).

Сравнение кривых выживаемости

Table 3

Comparison of survival curves

Критерий	χ^2	df	p
Логранговый	0,0864	1	0,7689
Гехана – Бреслоу – Вилкоксона	0,0635	1	0,8010
Tarone – Ware	0,0606	1	0,8056

Примечание: здесь и далее Df – degrees of freedom – уровни свободы.

Survival Function

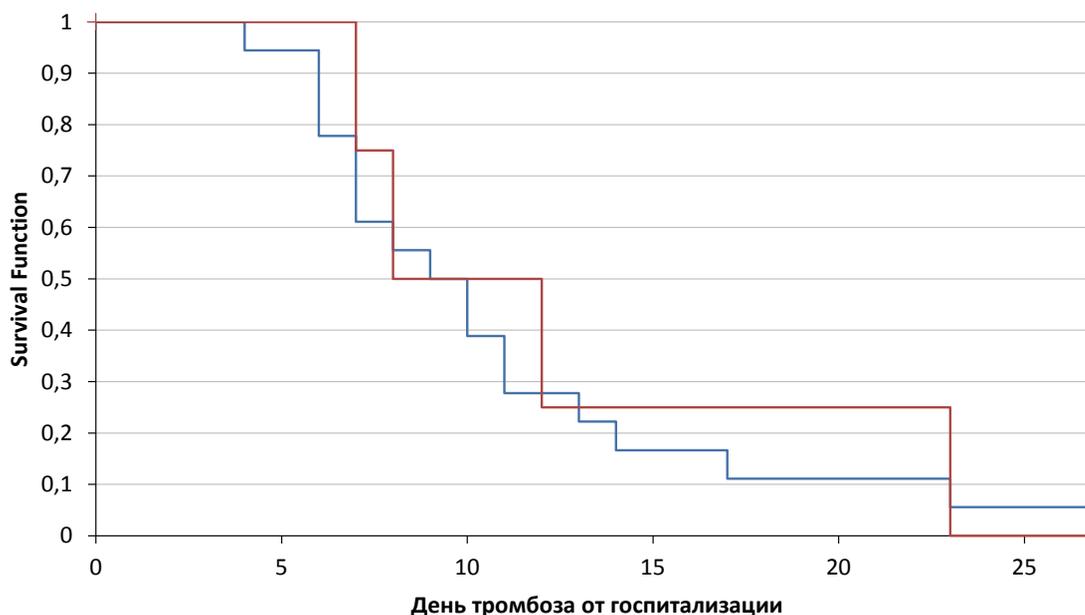


Рис. 2. График кривой развития тромбозов в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенный по методу Каплана – Мейера

Fig. 2. The graph of the thrombosis development curve depending on the nature of anticoagulant therapy used, constructed by the Kaplan – Meyer method

Таблица 4

Медиана дня развития тромботического события в зависимости от характера применяемой антикоагулянтной терапии

Table 4

Median day of thrombotic event development depending on anticoagulant therapy

Группа	Медиана	LCL (95 %)	UCL (95 %)	Q1	Q3
Все (n=947)	9,0000	7,0000	12,0000	13,0000	7,0000
Лечебные дозы антикоагулянтов (n=538)	9,0000	7,0000	11,0000	13,0000	7,0000
Профилактические дозы антикоагулянтов (n=409)	8,0000	7,0000	23,0000	12,0000	7,0000

Вероятность развития тромботического события также была одинаковой при применении как профилактических, так и лечебных доз антикоагулянтов (рис. 2; табл. 4; 5).

При анализе истории кровотечений ситуация была схожей, хотя на более поздних сроках заболевания (с 30-го дня) наблюдалась тенденция к увеличению риска кровотечений в случае применения лечебных доз антикоагулянтов (рис. 3; табл. 6; 7).

С целью имитации рандомизированного клинического исследования и нивелирования влияния

переменных-ковариат нами был применен метод псевдорандомизации, после чего полученные выборки были вновь проанализированы по выживаемости с построением кривых Каплана – Мейера. Как видно из рис. 4, даже после удаления кофундеров статически значимой разницы во влиянии на исход при назначении того или иного типа антикоагулянтной терапии выявлено не было, хотя и наблюдалась тенденция к уменьшению летальности при использовании профилактических доз (табл. 8; рис. 4).

Сравнение кривых выживаемости по тромботическому событию

Table 5

Comparison of survival curves for a thrombotic event

Критерий	χ^2	df	p-value
Логранговый	0,1231	1	0,7257
Гехана – Бреслоу – Вилкоксона	0,1981	1	0,6563
Tarone – Ware	0,2627	1	0,6083

Survival Function

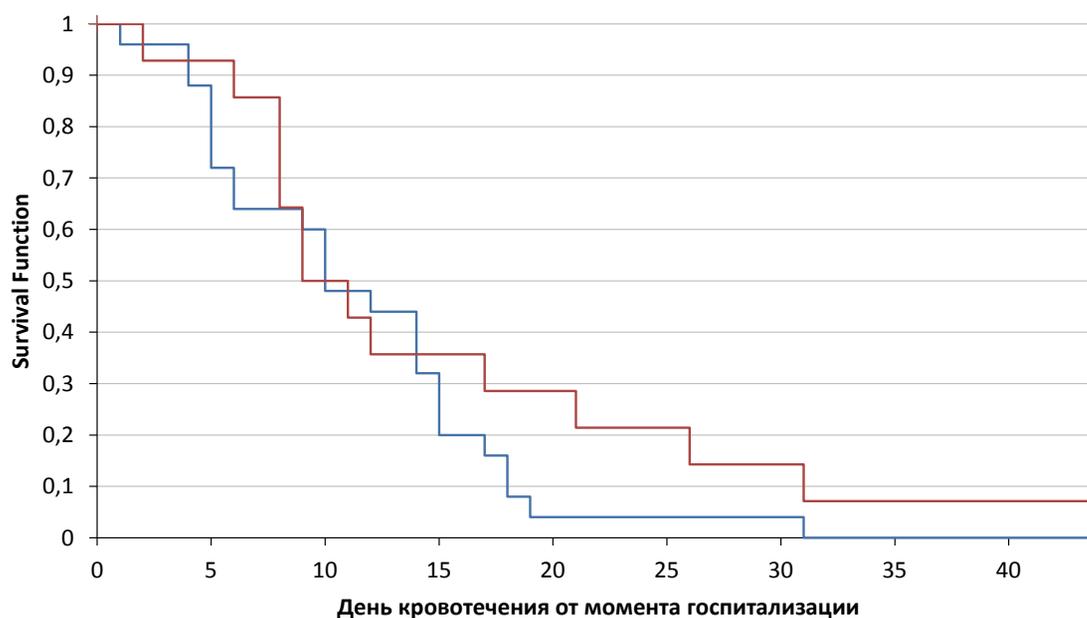


Рис. 3. График кривой развития кровотечения в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенный по методу Каплана – Мейера

Fig. 3. The bleeding development curve depending on chosen anticoagulant therapy, constructed by the Kaplan – Meyer method

Таблица 6

Медиана дня развития геморрагического события в зависимости от характера применяемой антикоагулянтной терапии

Table 6

Median day of bleeding event depending on chosen anticoagulant therapy

Группа	Медиана	LCL (95 %)	UCL (95 %)	Q1	Q3
Все (n=947)	10,0000	8,0000	14,0000	17,0000	6,0000
Лечебные дозы антикоагулянтов (n=538)	10,0000	6,0000	15,0000	15,0000	5,0000
Профилактические дозы антикоагулянтов (n=409)	9,0000	8,0000	21,0000	21,0000	8,0000

Таблица 7

Сравнение кривых выживаемости по геморрагическому событию

Table 7

Comparison of survival curves for a bleeding event

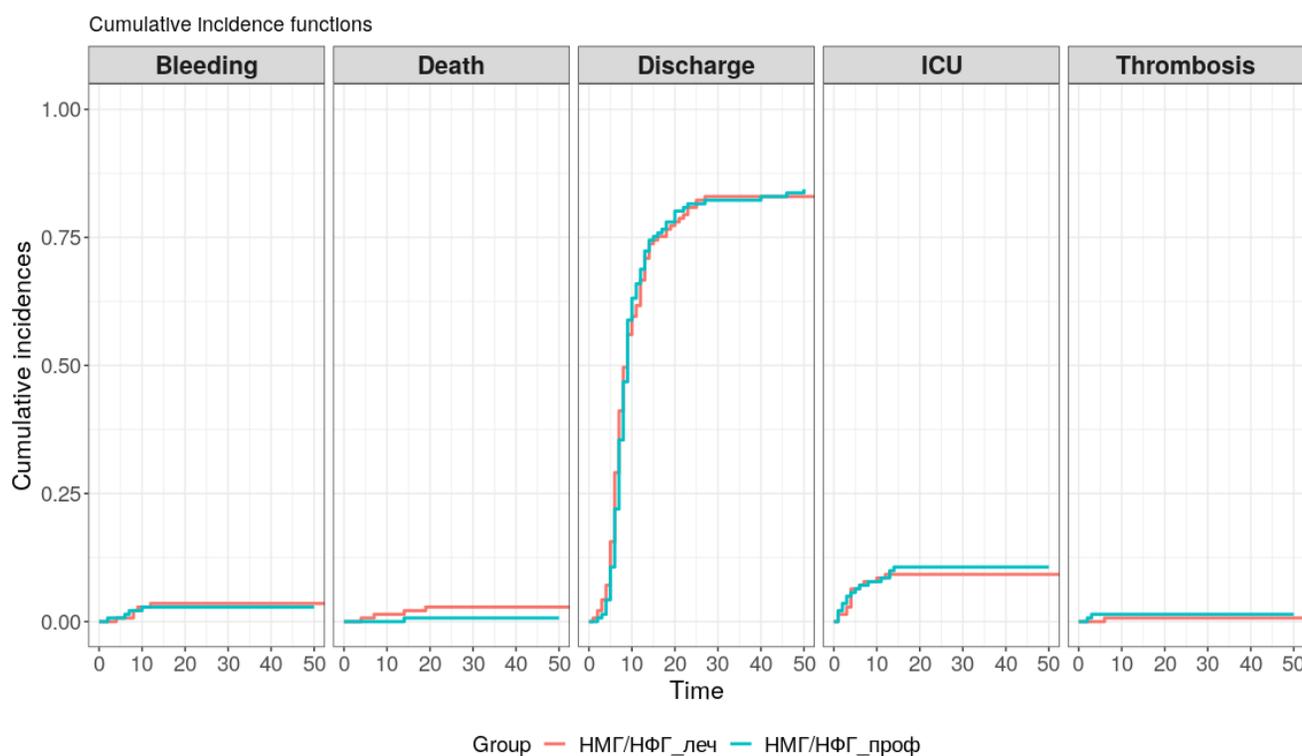
Критерий	Test Statistic	df	p-value
Логранговый	1,2874	1	0,2565
Гехана – Бреслоу – Вилкоксона	0,7302	1	0,3928
Tarone – Ware	0,4863	1	0,4856

Сравнение кривых выживаемости после применения метода псевдорандомизации

Table 8

Comparison of survival curves after the application of the propensity score matching method

Конечная точка	χ^2	p-value	df
Кровотечение	0,107621	0,742869	1
Летальный исход	1,811764	0,178297	1
Выписка	0,003167	0,95512	1
Перевод в реанимацию	0,159783	0,689357	1
Тромбоз	0,340435	0,559578	1



Cumulative incidences – совокупная частота; НМГ/НФГ леч – лечебная доза антикоагулянта; НМГ/НФГ проф – профилактическая доза антикоагулянта; Time – время, в днях; Bleeding – кровотечение; Death – летальный исход; Discharge – выписка из стационара; ICU – перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии; Thrombosis – тромбоз

Рис. 4. Кривые выживаемости в зависимости от характера используемой антикоагулянтной терапии, построенные по методу Каплана – Мейера после применения метода псевдорандомизации

Fig. 4. Survival curves depending on chosen anticoagulant therapy, constructed by the Kaplan-Meier method after applying the pseudorandomization method

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, впервые зарегистрированная в конце 2019 г. и распространившаяся в формате пандемии в 2020–2022 гг., поставила перед системой здравоохранения сложную задачу: в кратчайшие сроки разработать этиотропные и патогенетические варианты лечения данной инфекции, найти способы профилактики самой инфекции и наиболее часто встречающихся ковид-ассоциированных осложнений.

Одной из существенных возможностей воздействия на патогенез инфекции стала антикоагулянтная терапия, которая, уже по данным первых небольших исследований, была эффективным средством снижения летальности, что сделало ее стандартом лечения [7]. Между тем проблема кровотечений у больных

тяжелой НКИ COVID-19, по нашему мнению, актуализирована недостаточно. Это следует из сопоставимой частоты тромботических и геморрагических событий на фоне проводимой антикоагулянтной терапии у больных обследованной нами выборки «второй волны» COVID-19. Становится очевидной необходимость взвешенного подхода к назначению антитромботических средств у этой категории пациентов.

Клинические рекомендации по антитромботической терапии у больных с НКИ COVID-19 во время пандемии претерпели множество поправок и изменений. Если в первой половине 2020 г. типичной рекомендацией было использование профилактических (почти гомеопатических) доз нефракционированного

гепарина подкожно, то уже к концу 2020 г. большинство согласительных документов рассматривало применение низкомолекулярных гепаринов и допускало повышение их доз до промежуточных, а иногда и лечебных, у больных с НКИ тяжелого течения при наличии факторов риска (сахарный диабет, тромбозы в анамнезе).

В конце 2020 г. в рамках мультиплатформенного рандомизированного многоцентрового клинического исследования Remap-Cap, АТТАСС и АСТИV-4a [8] были сделаны выводы о неэффективности использования лечебных доз антикоагулянтов у больных с НКИ COVID-19 с дыхательной недостаточностью, однако данная стратегия была признана оптимальной у больных, у которых дыхательная недостаточность еще не развилась.

По нашим данным, тромботические и геморрагические события были верифицированы только у больных с тяжелой формой НКИ COVID-19, т. е. с уже имеющейся дыхательной недостаточностью. При этом использование высоких (лечебных) доз низкомолекулярных гепаринов не влияло на исходы: тромбозы, кровотечения и летальные исходы одинаково часто наблюдались и у тех пациентов, которые получали профилактические дозы. Таким образом, госпитализированным больным с НКИ с дыхательной недостаточностью достаточно применения профилактических доз антикоагулянтов в случае, если у них нет других показаний для назначения лечебных доз (например, фибрилляция предсердий, верифицированные тромбозы и тромбоемболии). Возможность назначения лечебных доз сохраняется у нетяжелых больных НКИ без признаков ДН или ОРДС, что может препятствовать развитию этих осложнений, если рассматривать таковые как следствие эндотелиальной дисфункции [9], однако вопрос безопасности такого подхода требует дальнейшего изучения.

Заключение

В рамках ретроспективного исследования, проведенного на базе Центра по лечению больных с НКИ COVID-19 клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова было обнаружено, что назначение лечебных доз НМГ у больных НКИ COVID-19 с дыхательной недостаточностью не дает преимуществ перед использованием профилактических доз НМГ в отношении риска тромбозов, кровотечений и летального исхода.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive care medicine*. 2020; 46(6):1089–1098. Doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
2. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(9):2103–2109. Doi: 10.1111/jth.14975

3. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2020;(26). Doi: 10.1177/1076029620938149.

4. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 coagulopathy: current knowledge and guidelines on anticoagulation // *Heart & Lung*, 2021;50(2):357–360. Doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011.

5. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, Schünemann HJ. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis // *Blood advances*. 2022;6(2):664–671. Doi: 10.1182/bloodadvances.2022007561.

6. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, Levy JH. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2138–2144. Doi: 10.1111/jth.15004.

7. Rosovsky RP, Sanfilippo KM, Wang TF, Rajan SK, Shah S, Martin KA, Baumann Kreuziger L. Anticoagulation practice patterns in COVID-19: a global survey // *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2020;4(6):969–983. Doi: 10.1002/rth2.12414.

8. Remap-Cap Investigators, ACTIV-4a Investigators, & Attacc Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19 // *The New England journal of medicine*. 2021. Doi: 10.1101/2021.03.10.21252749.

9. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(5):319–329. Doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.

Информация об авторах

Коршунова Александра Александровна – зам. главного врача клиники по клинико-экспертной работе – врач-терапевт управления клиники, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aftotrof@yandex.ru.

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, зав. кафедрой функциональной диагностики, зам. главного врача клиники по медицинской части (терапии), ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Ковальчук Юрий Павлович – канд. мед. наук, зам. главного врача клиники по лабораторной диагностике, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yuriikowalchuk@yandex.ru.

Кадинская Маргарита Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru.

Теплов Вадим Михайлович, д-р мед. наук, доцент, руководитель отдела скорой медицинской помощи НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vadteplov@mail.ru.

Станевич Оксана Владимировна – врач-инфекционист клиники, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: oksana.stanevich@gmail.com.

Бакин Евгений Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: evgeny.bakin.bio@gmail.com.

Authors information

Korshunova Alexandra A. – Deputy Chief Physician of the clinic for Clinical and Expert Work – General Practitioner of the Department of the Clinic of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aftotrof@yandex.ru.

Kulikov Alexander N. – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Deputy Chief Physician of the clinic for the Medical part (therapy) of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ankulikov2005@yandex.ru.

Kovalchuk Yuri P. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician of the Clinic for Laboratory Diagnostics of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yuriikovalchuk@yandex.ru.

Kadinskaya Margarita I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Lapin Sergey V. – Candidate of Medical Sciences., Head of the Laboratory for the Diagnosis of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sv-lapin@mail.ru.

Teplov Vadim M. – MD, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Institute of Surgery and Emergency Medicine of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vadteplov@mail.ru.

Stanevich Oksana V. – infectious diseases doctor of the clinic of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: oksana.stanevich@gmail.com.

Bakin Evgeny A. – Candidate of Medical Sciences, Senior researcher at the R. M. Gorbacheva Research Institute of DOGIT of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: evgeny.bakin.bio@gmail.com.