

Агапов Андрей Борисович

**Комплексная оценка системы апоптоза, гемостаза и воспаления у
пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями
при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Сучков Игорь Александрович**

Официальные оппоненты:

Гаврилов Евгений Константинович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, преподаватель 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей)

Золотухин Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской хирургии № 1, заведующий отделом фундаментальных и прикладных исследований в сердечно-сосудистой хирургии Института хирургии

Порембская Ольга Ярославна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» января 2026 г. в «12» часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) характеризуется широким спектром клинических синдромов, от легкой инфекции верхних дыхательных путей до опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений. Большое количество патологоанатомических вскрытий показали, высокую частоту венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) как следствие заболевания COVID-19.

Развитие ВТЭО связано с экстремальным иммунным ответом организма больного и «цитокиновым штормом», приводящим к выделению «вещество-медиаторов», которые вызывают пневмонию. Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован эндотелиальной дисфункцией (эндотелиитом), активацией макрофагов и лимфоцитов, усилением выработки активированных тромбоцитов.

При критическом течении коронавирусной инфекции развивается патологическая активация врожденного и приобретенного иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP1 α), индуцируемый интерфероном гамма-белок-10 (IP-10), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин).

Апоптоз тромбоцитов может способствовать устойчивому воспалению и повышению тромбоэмболического риска у пациентов COVID-19 - изучение данных показателей может представлять терапевтическую цель. Маркерами апоптоза тромбоцитов является фосфатидилсерин (PS) и цитозольный кальций или кальретикулин (CRT). Фосфатидилсерин – фосфолипид, производное глицерола.

Коагулопатия, связанная с COVID-19, эндотелиит и иммунный тромбоз,

являются типичными примерами того, что тромбоз и воспаление взаимно усиливают друг друга. При лечении коронавирусной инфекции применяется антикоагулянтная терапия (АКТ). Неясным остаются механизмы совместного воздействия ингибиторов «цитокинового шторма» на воспаление и антикоагулянтной терапии, направленной на борьбу с венозными тромбоэмболическими осложнениями.

Изучение динамики состояния системы гемостаза, показателей апоптоза тромбоцитов, специфических маркеров воспаления позволит лучше оценить последствия лечения больных с COVID-19, обнаружить взаимосвязи с возникающими гипо- и гиперкоагуляционными осложнениями и разработать эффективные методы профилактики, диагностики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений.

Цель исследования

Улучшение результатов профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией путем создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей системы апоптоза, гемостаза и воспаления.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и структуру тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на стационарном этапе лечения при проведении различных вариантов антикоагулянтной терапии.
2. Определить факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений и выявить взаимосвязь с вариантом антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.
3. Установить ассоциативную связь между исходом лечения новой коронавирусной инфекции, дозой антикоагулянтной терапии и частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений.
4. Определить факторы риска геморрагических осложнений и выявить

взаимосвязь с вариантом антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

5. Оценить эффективность компрессионной терапии в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

6. Изучить динамику показателей маркеров системы гемостаза и воспаления при проведении различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов на стационарном этапе лечения новой коронавирусной инфекции.

7. Оценить динамику маркеров апоптоза тромбоцитов и их влияние на развитие венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19.

8. Установить ассоциативные связи между факторами риска венозных тромбозомболических осложнений, активностью показателей воспаления, гемостаза, апоптоза и развитием тромботических осложнений.

9. Разработать алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики венозных тромбозомболических, геморрагических осложнений и неблагоприятных исходов.

Научная новизна исследования

В различные сроки наблюдения произведена оценка динамики таких показателей системы гемостаза, воспаления и хемокинов пациентов с новой коронавирусной инфекцией, как количество тромбоцитов, фибриногена, Д-димера, протромбиновое время, С-реактивный белок, ферритин, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), индуцируемый интерфероном гамма-белок-10 (IP-10) и маркеров апоптоза тромбоцитов кальретикулин (CRT) и фосфатидилсерин (PS).

Выявлены факторы риска, влияющие на состояние системы гемостаза пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии.

На фоне терапии низкомолекулярным гепарином отмечается достоверное уменьшение концентрации всех специфических маркеров воспаления IP-10 на

10,5%, ($p < 0,001$) и МСР-1 на 63,9% ($p < 0,001$).

При лечении низкомолекулярным гепарином наблюдается статистически значимое увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p=0,012$). На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами достоверных отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено.

Доказана эффективность компрессионного трикотажа в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19, которым невозможно применить антикоагулянтную терапию.

Разработана прогностическая модель прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении антикоагулянтной терапии (патент № 2802386 «Способ прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»).

Разработана прогностическая модель оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (патент № 2802422 «Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией»).

Теоретическая значимость работы

Проведено комплексное изучение динамики лабораторных показателей воспаления и коагуляции, а также маркеров апоптоза в сыворотке крови, что позволило расширить представления о патогенезе развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19.

Определена частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза и воспаления у пациентов при проведении различных вариантов и различного режима дозирования антикоагулянтной терапии.

Результаты работы позволили выявить группы риска пациентов, у которых может наблюдаться прогрессирование новой коронавирусной инфекции,

развитие летального исхода и тромбоэмболии легочной артерии, что явилось основой для поиска новых алгоритмов оптимальной терапии, направленной на профилактику и снижение количества случаев развития данных осложнений.

Установлены частота и факторы риска геморрагических осложнений, и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза, воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с COVID-19, а также возможные пути решения снижения данных осложнений.

Практическая значимость работы

Предложены и внедрены модели прогнозирования венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов на фоне антикоагулянтной терапии на основании специфических маркеров воспаления (МСР-1, IP-10), маркеров апоптоза (фосфатидилсерин и кальретикулин), а также уровня общих показателей коагуляции и воспаления (Д-димер, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок).

Предложены модели прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, находящихся в реанимации на неинвазивной вентиляции легких, получающих антикоагулянты на основании лабораторных показателей коагуляции: Д-димер, фибриноген и уровень ферритина.

Разработаны модели, позволяющие облегчить выявление тромбоэмболии легочной артерии на основании лабораторных показателей МСР-1, IP-10 у пациентов с ожирением, которые получают профилактику венозных тромбоэмболических осложнений нефракционированным гепарином.

Доказана эффективность применения профилактического компрессионного трикотажа у пациентов со значимыми геморрагическими осложнениями, при невозможности проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Разработан алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Методология и методы исследования

Изучение систем гемостаза, воспаления и апоптоза, проводилось у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести с 2021 г. по 2022 г. Пациентам с коронавирусной инфекцией проводились физикальные, лабораторные и инструментальные обследования.

Пациентам при поступлении проводилась оценка клинико-анамнестических данных, а при поступлении и в динамике – общие лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма), которые были измерены в соответствии со стандартными клиническими лабораторными методами.

Специфические показатели апоптоза (CRT, PS) и воспаления (хемокины MCP-1 и IP-10) исследовали в сыворотке, которую получали центрифугированием 5 мл образца цельной крови и хранили при – 80 °С до дальнейшего использования. Отбор проб проводился при поступлении в ковидный госпиталь, когда состояние пациента ухудшалось и он переводился в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что являлось также конечной точкой исследования, и в конце терапии перед выпиской из стационара. Концентрацию специфических маркеров измеряли в сыворотке крови с использованием набора для иммуноферментного анализа (ИФА) человека «Cloud-Clone Corporation» (Китай). Анализ проводился в соответствии с инструкциями производителя.

Среди инструментальных методов исследования пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) глубоких и поверхностных вен на предмет скрининга ВТЭО при поступлении, если больной переводился в отделение реанимации – и в конце лечения при выписке из стационара. Также, для определения степени тяжести COVID-19 всем больным при поступлении выполнялось КТ легких для оценки площади вирусного поражения легочной ткани. При подозрении на ТЭЛА пациентам выполнялось УЗИ сердца и КТ легочных артерий с внутривенным контрастированием.

Положения, выносимые на защиту

1. Патогенетические механизмы гемостаза, воспаления и апоптоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией играют существенную роль в развитии кровотечений и тромбозов, включая развитие грозных осложнений: тромбоэмболии легочной артерии и летальных исходов.

2. Для пациентов с COVID-19 характерны изменения активности и уровня маркеров воспаления (хемокинов) и апоптоза, степень выраженности которых зависит от тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии, проводимой терапии, при этом для больных с неблагоприятным исходом характерны высокие значения данных показателей по сравнению с пациентами с благоприятным исходом.

3. Анализ уровня маркеров воспаления и тромбоза (МСР-1 и IP-10) позволяет прогнозировать развитие тромбоэмболии легочной артерии, несмотря на проводимую антикоагулянтную профилактику, а также снизить риск кровотечений. Значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л ассоциируется с развитием тромбоэмболии легочной артерии в 10,742 раза у пациентов, получавших терапию нефракционированным гепарином ($p=0,038$). Повышение исходного уровня IP 10 на 700 пг/мл повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии в 7,936 раза при применении нефракционированного гепарина ($p=0,003$).

4. Оценка активности показателей апоптоза (фосфатидилсерина) позволяет прогнозировать развитие венозных тромбоэмболических осложнений. Повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в 1,033 раза (ОШ 1,033, ДИ 95% (1,005-1,062) $p=0,02$).

5. Повышение активности ферритина (ОШ (95% ДИ) 1,002 (1,0003-1,004), фибриногена (ОШ (95% ДИ) 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) у больных с коронавирусной инфекцией с сопутствующим ожирением позволяет оценить вероятность развития геморрагических осложнений.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», а также в образовательный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 5-м съезде врачей неотложной медицины: Вызовы современности и неотложная медицина (к 10-летию создания МОО НПО ВНМ и научно-практического Журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь») (Москва, 2021); VII Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2021); XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, (Москва, 2022); XIX World Congress of Phlebology (Istanbul, Turkey, 2022); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022); 30th world congress International Union of Angiology (Brazil, 2022); XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии» с расширенной секцией «Реабилитация сосудистых больных после хирургических вмешательств» (Кисловодск, 2022); XXV Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022); Национальной on-line школе по инфекционным болезням «Инфекционные заболевания взрослых и детей в условиях пандемии COVID-19» (Рязань, 2022); XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов к 100-летию со дня рождения выдающегося

кардиохирурга, академика РАМН Бураковского Владимира Ивановича (Москва, 2022); XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России и IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022» (Казань, 2022); XXIX Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2023); 21st Congress of Turkish Society For Vascular and Endovascular Surgery, 24th Congress of Asian Society For Vascular Surgery (ASVS) 18th Asian Venous Forum, 12th Congress of Turkish Society of Phlebology (Antalya, Turkey, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «Инфекционные заболевания взрослых и детей. Актуальные вопросы», посвященной 80-летию со дня основания Рязанского медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); XXXVIII конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференция по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению (Москва, 2023); XXIV European Venous Forum (Greece, 2024); XV Научно-практической конференции и съезда Ассоциации флебологов России «Актуальные вопросы флебологии» совместно с конференцией «Белые ночи» и конференцией «ЛИМФА-2024» (Санкт-Петербург, 2024); XXVII Ежегодной Сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с Всероссийской конференцией молодых ученых и I Всероссийским кардиохирургическим саммитом (Москва, 2024); II Рязанском кардиологическом конгрессе (Рязань, 2024); XXXIX Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии» (Рязань, 2024); 31st IUA World Congress and Porto Vascular Conference (Porto, 2024); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 32 научные работы, из них 11

статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и относящихся к категориям K1-K2, 8 из которых – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в анализе мировой литературы по изучаемой проблеме и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов, и формулировки выводов. Автор самостоятельно сформировал базу данных пациентов, выполнил сбор всех материалов исследования и проводил дальнейший анализ их результатов.

Конфликт интересов

Исследование выполнено за счет средств ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Иных финансовых и других конфликтных интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм производителей лабораторного и диагностического оборудования не было.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертационная работа изложена на 228 страницах печатного текста, иллюстрирована 36 рисунками, 45 таблицами, 8 клиническими примерами. Список литературы содержит 43 источника отечественных и 213 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры сердечно-

сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России в период с июля 2021 г. по январь 2022 г. По дизайну исследование организовано как проспективное наблюдательное, местом проведения которого являлись два ковидных госпиталя г. Рязань в ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Рязань и ГБУ РО «Областная клиническая больница».

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 11 октября 2020 г.). Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT05143567 от 3 декабря 2020 г.). Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

В исследование включено 370 пациентов с COVID-19, среди которых было 135 мужчин и 235 женщин. Средний возраст пациентов составил 61,1 (23-73) год.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, у пациентов с COVID-19, который был подтвержден лабораторным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Критерии не включения в исследование: возраст менее 18 лет, беременность или кормление грудью, наличие исходной тромбоцитопении, противопоказания для применения АКТ, крайне тяжелые или агонирующие больные при поступлении.

Пациенты в зависимости от назначенного антикоагулянта разделены на следующие группы: получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ) – 190 человек; нефракционированный гепарин (НФГ) – 123 человека; постоянно принимавшие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) по поводу сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий) – 57 человек. Среди пациентов было проведено исследование, которое включало 69 пациентов без эластической компрессии и 65 пациентов, которым применялся профилактический компрессионный трикотаж одной фирмы производителя.

Всем пациентам на момент госпитализации проводилась оценка клинико-

анамнестических данных, физикальный осмотр, лабораторная диагностика (ПЦР тест, общий анализ крови, биохимия крови, коагулограмма). С целью скрининга ВТЭО проводилось УЗДС вен нижних конечностей всем пациентам при поступлении, если был перевод в ОРИТ и в конце стационарного лечения. При поступлении и в конце терапии для оценки динамики течения заболевания выполняли КТ легких.

Среди лабораторных показателей проанализированы результаты специфических маркеров воспаления и тромбоза: моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1; диапазон нормальных значений: $\leq 60,2$ пг/мл), интерферон-гамма-индуцированный белок-10 (interferon gamma-inducible protein-10, IP-10; диапазон нормальных значений: 28,6-71,2 пг/мл). Маркеры апоптоза тромбоцитов: фосфатидилсерин (Phosphatidylserine (PS); диапазон нормальных значений: 17,24-96,70 нг/мл), кальретикулин (Calreticulin (CRT); диапазон нормальных значений: 4,73-15,59 нг/мл).

Основной конечной точкой эффективности АКТ служил симптоматический и/или инструментально верифицированный случай ВТЭО, включающий тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) с источником в нижних конечностях, верифицированная по данным КТ легких с контрастированием. Также учитывались данные аутопсии, по которым можно было выявить изолированную ТЭЛА без источника. Безопасность АКТ оценивалась по выявлению случаев развития значимых и больших кровотечений, критерии которых были установлены Комитетом Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) в 2005 году.

Однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии использовались для оценки того, являются ли параметры коагуляции или воспаления, полученные в ходе первоначальной клинической оценки, предикторами кровотечений или тромботических осложнений, диагностированных во время госпитализации.

Статистический анализ базовых результатов клинического исследования проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States). Качественные показатели представлялись абсолютными числами (n) и процентами (%), их анализ производился с использованием критериев Хи-квадрат Пирсона и Фишера. Распределение количественных показателей оценивалось с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

При нормальном распределении средние значения представлялись средней арифметической со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$), для сравнения несвязанных совокупностей применялся t-критерий Стьюдента с оценкой равенства дисперсий по критерию Ливиня, связанных – t-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом (Me, Q_1 - Q_3), для сравнения несвязанных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни, для связанных – Уилкоксона. При множественном сравнении использовался дисперсионный анализ, в том числе критерии Краскелла-Уоллеса и Фридмана с дальнейшими апостериорными попарными сравнениями.

Для построения прогностических моделей использовался ROC-анализ, логистическая регрессия, расчет отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР). Критический уровень значимости $p \leq 0,05$ (двусторонняя p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка факторов риска ВТЭО, эффективность и безопасность различных вариантов АКТ у пациентов с коронавирусной инфекцией

Согласно нашему исследованию, пациенты получали 3 варианта АКТ. Группы были сопоставимы по возрасту, но по гендерному признаку во всех группах женщин было больше, чем мужчин (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика сравниваемых групп больных (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
Возраст	63 (56-70)	61 (50,5-68)	63 (52,5-71)	0,213
Пол n (%) - мужской - женский	85 (4,7) 105 (55,3)	35 (28,2) 89 (71,8)	15 (26,8) 41 (73,2)	0,003
Больница n (%) - ОКБ - БСМП	5 (2,6) 185 (97,4)	87 (70,2) 37 (29,8)	33 (58,9) 23 (41,1)	<0,001
Тяжесть COVID-19, n (%) - Легкая - Средняя - Тяжелая - Крайне тяжелая	21 (11,1) 94 (49,5) 58 (30,5) 17 (8,9)	6 (4,8) 50 (40,3) 48 (38,7) 20 (16,1)	7 (12,5) 19 (33,9) 26 (46,4) 4 (7,1)	0,021
Примечание - ОКБ - областная клиническая больница, БСМП -больница скорой медицинской помощи, КТ - компьютерная томография, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты				

При анализе анамнестических данных выявлена триада сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются во всех группах исследования: гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, у ряда пациентов происходило ухудшение состояния и данных больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Количество пациентов, которых было необходимо переводить на ИВЛ было больше во 2 группе, и они получали НФГ - 21 % случаев ($p < 0,001$) (Рисунок 1).

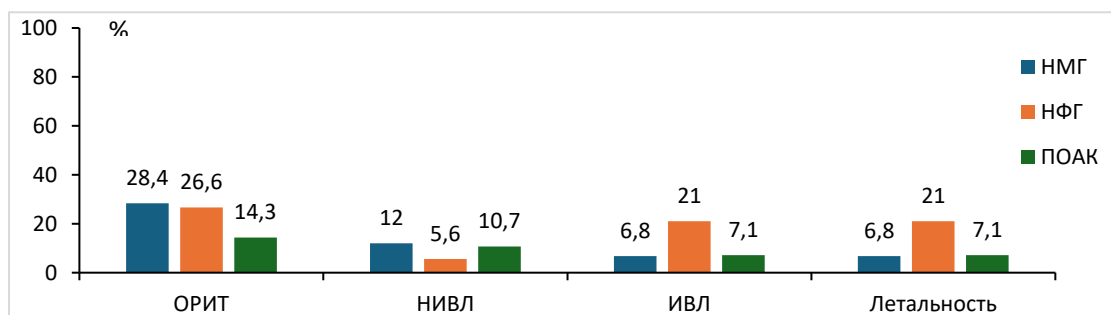


Рисунок 1 – Частота госпитализации в отделение реанимации и кислородной поддержки в группах исследования

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - инвазивная вентиляция легких.

Анализ динамики лабораторных анализов, показал, что в конце стационарного лечения отмечено снижение концентрации воспалительных маркеров у всех пациентов, но меньшая концентрация достигнута у пациентов 1 группы, получавших НМГ (СРБ - 5,8 (1,7-15) мг/л, $p=0,004$), ферритин - 364 (324-497) мкг/л, $p=0,001$). Среди маркеров коагуляции уровень фибриногена статистически значимо был меньше у пациентов, получавших НМГ – 1 группа, чем во 2 и 3 группах (2,43 (1,9-3,52) г/л, против 3,37 (2,8-4,92) г/л и 4,1 (2,8-5,25) г/л, $p=0,002$ соответственно).

На основании исходных анамнестических, лабораторных данных и вариантов АКТ нами проведен однофакторный и многофакторный анализ возникновения ВТЭО (Таблица 2).

Таблица 2 – Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
НИВЛ	0,533 (0,069-4,125)	0,547	-	-
ИВЛ	9,353 (3,478-25,153)	<0,001*	5,925 (2,034-17,26)	0,001*
Ожирение	7,137 (2,293-22,208)	0,001*	4,282 (1,23-14,906)	0,022*
ХЗВ	8,91 (3,264-24,326)	<0,001*	6,433 (2,167-19,093)	0,001*
Вид АКТ - НМГ - НФГ - ПОАК	0,255 (0,082-0,79) 5,645 (1,964-16,223) 0,318 (0,041-2,436)	0,018* 0,001* 0,27	0,882 (0,092-8,463) 3,542 (1,149-10,916) -	0,914 0,028* -
Исходные значения коагулограммы - АЧТВ - ПВ - Фибриноген - МНО - Д-димер	1,025 (0,9999-1,05) 0,913 (0,682-1,224) 0,846 (0,652-1,096) 1,041 (0,586-1,851) 1,945 (1,304-2,902)	0,051 0,543 0,205 0,891 0,001*	1,009 (0,982-1,037) - - - 2,024 (1,231-3,33)	0,503 - - - 0,005*
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - инвазивная вентиляция легких, ПВ - протромбиновое время, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - международное нормализованное отношение				

Многофакторный анализ продемонстрировал, что ХЗВ в анамнезе повышает риск развития ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией в 6,433

(2,167-19,093) раз ($p=0,001$). Высокий уровень Д-димера повышает риск развития ВТЭО в 2,024 (1,231-3,33) раз ($p=0,005$). Поэтому возникает необходимость в продленной антикоагулянтной профилактики в амбулаторном периоде. Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 (1,149-10,916) раз ($p=0,028$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$). У пациентов 2 группы, получавших НФГ отмечено наибольшее количество ВТЭО. ТЭЛА с верифицированным источником в нижних конечностях отмечена у пациентов, принимавших НФГ в 6,5% случаев, и была больше, чем у пациентов на НМГ и ПОАК ($p=0,003$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Тромботические осложнения в исследуемых группах

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=57)	p
ТГВ	3 (1,6%)	8 (6,5%)	1 (1,8%)	0,031
ТЭЛА без источника	2 (1,1%)	14 (11,4%)	0 (0%)	0,028
ТЭЛА+ТГВ	1 (0,5%)	8 (6,5%)	0 (0%)	0,003
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты				

Высокая частота изолированной ТЭЛА без источника в нижних конечностях наблюдалась у пациентов, получавших НФГ – 11,4% случаев, что указывает на возможную причину большого количества пациентов в данной группе на ИВЛ – 21% случаев. ТГВ нижних конечностей встречался чаще у больных, также получавших НФГ, в отличии от других видов АКТ (6,5% случаев против 1,6% случаев и 1,8% случаев соответственно, $p=0,031$).

Для оценки прогностической эффективности исследуемых параметров, мы связали полученные результаты тромботических осложнений, варианты АКТ, клинико-anamнестические данные. Методом логистической регрессии и ROC-анализом установлено, что наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 6,433 (2,167-19,093) раз ($p=0,001$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ВТЭО в 3,542 (1,149-10,916) раз ($p=0,028$).

Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (2,034-17,26) раз ($p=0,001$).

Анализ показателей коагуляции и факторы риска ВТЭО у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции

В данном исследовании выделена когорта 173 пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции, из них 98 (56,7%) больных выздоровели и выписались из госпиталя на амбулаторное лечение, а у 75 (43,3%) человек болезнь завершилась летальным исходом. Средний возраст выздоровевших составил $59,4 \pm 12,3$ (от 25 до 87) лет и был меньше, чем у пациентов с летальным исходом – $65,2 \pm 11,9$ (от 23 до 84) лет, ($p=0,001$). Среди пациентов с благоприятным исходом было 64 (65,3%) женщины и 34 (34,7%) мужчины, с летальным исходом – 40 (53,3%) женщин и 35 (46,7%) мужчин.

При поступлении по данным КТ органов грудной клетки наиболее часто встречался объем поражения легких, соответствующий КТ-3: с благоприятным исходом – 60 (61,2%) случаев и с летальным исходом – 35 (46,7%) случаев, соответственно; объем поражения, соответствующий КТ-4, встречался чаще у пациентов с летальным исходом, чем с благоприятным – 13 (17,3%) против 10 (10,2%), соответственно. При анализе сопутствующей патологии у пациентов с летальным исходом по сравнению с благоприятным исходом чаще встречались гипертоническая болезнь – 85,3% против 72,5% случаев ($p=0,043$), ожирение – 50,7% случаев против 33,7% случаев ($p=0,024$), сахарный диабет 2-го типа – 45,3% случаев против 28,6% случаев ($p=0,022$).

Среди 98 пациентов с благоприятным исходом были 13 (13,26%) человек, которые поступали в отделение реанимации: 2 (2,04%) пациента находились на ИВЛ, 4 (4,08%) пациента – на НИВЛ и 7 (7,14%) пациентов – на высокопоточной оксигенотерапии (ВПОТ).

По нашим данным, у пациентов с неблагоприятным исходом поражение легких КТ-3 составляло 49,3% случаев, поражение КТ-4 наблюдалось в 17,3%

случаев, и данным больным с высокой частотой (58,6%) назначались лечебные дозы антикоагулянтов. Среди пациентов с неблагоприятным исходом чаще всего (58,6% случаев) применялась лечебная дозировка антикоагулянтов, реже всего - промежуточная доза (14,7% случаев), частота использования профилактической дозы составила 26,7% случаев.

При анализе лабораторных показателей при поступлении в стационар значимые различия наблюдали в количестве тромбоцитов: у умерших пациентов оно было ниже, чем у выживших – $177,3 \times 10^9/\text{л}$ (34-590) против $244,3 \times 10^9/\text{л}$ (35-748) соответственно ($p=0,0001$). Содержание СРБ в крови было значительно выше у умерших больных – 117,3 мг/л (от 185 до 356) мг/л vs. 90,4 (от 1,2 до 301,0) мг/л ($p=0,033$). К концу лечения у умерших больных в сравнении с выжившими были выявлено более низкое число тромбоцитов – 168,2 (от 39 до 474) $\times 10^9/\text{л}$ vs. 244,6 (от 30 до 501) $\times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p=0,006$) и высокий уровень СОЭ – 35,8 (от 1 до 98) мм/ч vs. 13,9 (от 1 до 57) мм/ч соответственно ($p=0,004$).

У пациентов с неблагоприятным исходом на фоне лечения значимо ($p=0,001$) нарастал уровень прокальцитонина (ПКТ) от 0,07 (от 0,02 до 0,24) нг/мл при поступлении до 0,67 (от 0,09 до 4,57) нг/мл к концу лечения, существенно ($p=0,001$) превышая его значения по сравнению с выжившими – 0,07 (от 0,02 до 0,24) нг/мл, что указывает на присоединение бактериальной инфекции.

Уровень Д-димера при поступлении был высоким у пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным исходом – 1,3 (от 0,1 до 5,5) мг/л против 0,8 (от 0,12 до 4,4) мг/л ($p=0,318$). Результаты нашего исследования показали статистически значимую высокую концентрацию фибриногена при поступлении среди пациентов с неблагоприятным исходом в сравнении с благоприятным – 6,3 (от 1,3 до 10,0) г/л против 3,6 (от 1,1 до 12,0) г/л ($p=0,004$).

ВТЭО было больше среди пациентов с летальным исходом (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции

Группа пациентов	ВТЭО			Геморрагические осложнения		
	ТГВ	ТЭЛА + ТГВ	ТЭЛА без ТГВ	Большие	Значимые	Малые
Благоприятный исход (n=98), n (%)	5 (5,1)	0 (0)	0 (0)	2 (2,04)	3 (3,06)	13 (13,3)
Летальный исход (n=75), n (%)	0 (0)	5 (6,7)	10 (13,3)	7 (9,3)	4 (5,3)	8 (10,7)
p	0,047	0,009	0,002	0,032	0,452	0,481
Примечание - ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, p - значимость различий между благоприятным и летальным исходом						

ТЭЛА с источником в нижних конечностях и без источника у пациентов с летальным исходом суммарно отмечена у 15 (20%) пациентов, тогда как у пациентов с благоприятным исходом ТЭЛА не наблюдалась. Изолированный ТГВ встречался только у пациентов с благоприятным исходом. При анализе геморрагических осложнений выявлено, что частота больших кровотечений была выше среди больных с летальным исходом.

Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ожирением при коронавирусной инфекции

В нашем исследовании пациентов с ожирением было 151 (40,8%) человек – 1 группа, а без ожирения – 219 (59,2%) человек – 2 группа. У пациентов с ожирением, чем без него, больше встречалась крайне тяжелая степень коронавирусной инфекции (1 группа – 20,5%, 2 группа – 4,6%, $p < 0,0001$), что указывает на то, что данная проблема делает любое заболевание тяжелым для ответа на лечение.

В ОРИТ количество пациентов, находившихся на НИВЛ было больше у больных 1 группы – 21 (13,9%) человек, чем во 2 группе – 15 (6,8) человек, $p = 0,024$. Перевод больного на ИВЛ ухудшал прогноз на выздоровление, и высокая летальность наблюдалась у всех больных с ожирением получавших

ИВЛ (30 (19,9%) человек в 1 группе, против 13 (5,9%) человек во 2 группе, $p=7,79 \cdot 10^{-43}$).

При анализе лабораторных показателей в исследуемых группах в начале лечения, отмечены более высокие концентрации уровня коагуляционных и воспалительных маркеров, в частности, СРБ, фибриногена и Д-димера у пациентов с ожирением, чем без него.

По результатам анализа достоверных отличий между группами по частоте развития ВТЭО не наблюдалось. Однако, имеет место высокая частота кровотечений у пациентов с ожирением, чем без него (10,6% случаев против 4,7% случаев, соответственно, $p=0,045$). Летальность у пациентов с ожирением больше, чем без ожирения (28,9% случаев против 16,9% случаев соответственно, $p=0,011$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота ВТЭО, кровотечений и летальность у пациентов 1 и 2 групп

Показатель	Наличие ожирения		ОШ (95 % ДИ)	ОР (95 % ДИ)	p
	Есть 1 группа (n=151)	Нет 2 группа (n=219)			
ТЭЛА без источника, n (%)	11 (7,7)	6 (3,5)	2,323 (0,837-6,447)	1,467 (1,01-2,132)	0,097
ТГВ, n (%)	6 (4,2)	3 (1,7)	2,485 (0,61-10,121)	1,495 (0,926-2,413)	0,19
ТЭЛА, n (%)	7 (4,9)	4 (2,3)	2,178 (0,624-7,595)	1,428 (0,898-2,272)	0,234
Кровотечение, n (%)	15 (10,6)	8 (4,7)	2,421 (0,996-5,889)	1,494 (1,079-2,07)	0,045
Смерть, n (%)	41 (28,9)	29 (16,9)	2,002 (1,167-3,433)	1,415 (1,105-1,812)	0,011
Примечание - ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ - тромбоз глубоких вен, ОШ - отношение шансов, ОР - отношение рисков					

Полученный результат представляет собой общую картину использования парентеральных антикоагулянтов, поэтому возникает необходимость рассмотрения двух наиболее часто применяемых антикоагулянтов (НМГ и НФГ) у пациентов с ожирением. В конце лечения уровень СРБ достоверно ниже у больных получавших НМГ, чем НФГ (20,4 (15,9-39,7) мг/л против 41,3 (14,9-63,8) мг/л соответственно, $p=0,003$). Статистической разницы концентрации Д-димера и фибриногена в обеих группах не выявлено. Однако, обращает

внимание, что в конце лечения имеет место более низкое значение уровня ферритина у пациентов, принимавших НМГ, в сравнении с НФГ (592,7 (268,4-635) мкг/л против 760,1 (168,9-820) мкг/л, соответственно, $p=0,002$).

Пациенты получавшие парентеральные антикоагулянты с ожирением и без разделены на подгруппы. Без ожирения (подгруппа 1 и подгруппа 2) отмечается сопоставимая частота ВТЭО. У больных с ожирением получавших НМГ и НФГ была сопоставимая частота ТГВ нижних конечностей (подгруппа 3 – 2 (2,6%) случая и подгруппа 4 – 5 (7,6%) случаев, $p=0,102$). В тоже время, имеет место статистически достоверная разница по частоте ТЭЛА без источника по данным аутопсии. У пациентов с ожирением, получавших НФГ частота данного осложнения составила 9 (13,6%) случаев, а у пациентов, получавших НМГ только 2 (2,6%) случаев, $p=0,004$ (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота ВТЭО и кровотечений у пациентов на НМГ и НФГ с ожирением и без ожирения

Показатель	Подгруппа (1) без ожирения + НМГ (n=114)	Подгруппа (2) без ожирения + НФГ (n=58)	Подгруппа (3) ожирение + НМГ (n=76)	Подгруппа (4) ожирение + НФГ (n=66)	p
ТЭЛА без источника, n (%)	2 (1,8)	4 (6,9)	2 (2,6)	9 (13,6)	0,004
ТГВ, n (%)	1 (0,9)	3 (5,2)	2 (2,6)	5 (7,6)	0,102
ТЭЛА, n (%)	1 (0,9)	2 (3,4)	0 (0)	6 (9,1)	0,004
Кровотечение, n (%)	1 (0,9)	7 (12,1)	4 (5,3)	11 (16,7)	$p<0,001$
Примечание - ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ - тромбоз глубоких вен, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин					

ТЭЛА с источником в нижних конечностях отмечена в 6 (9,1%) случаях в подгруппе 4, а в подгруппе 3 данных случаев не было ($p=0,004$). При анализе подгруппы 3 и 4 пациентов с ожирением, отмечено что частота значимых и больших кровотечений была больше у пациентов, принимавших НФГ, чем на НМГ (16,7% случаев против 5,3% случаев соответственно, $p<0,001$).

Эффективность применения эластической компрессии нижних конечностей в профилактике ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией

Нами проведено исследование, которое включено 69 пациентов без эластической компрессии (ЭК) (1 группа) и 65 пациентов, которым применялся профилактический компрессионный трикотаж (2 группа). Средний возраст пациентов без трикотажа (1 группа) составил $56,1 \pm 14,4$ лет, с трикотажем (2 группа) средний возраст – $57,5 \pm 11,9$ лет. По полу при использовании трикотажа женщин было 61 (96,8%), мужчин 2 (3,2%) пациента. Без ЭК (1 группа) женщин также было больше: женщин 46 (66,7%), мужчин 23 (33,3%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	1 группа (n=69) Без ЭК	2 группа (n=63) Применение ЭК	p
Возраст	$56,13 \pm 14,4$ лет	$57,5 \pm 11,9$ лет	p=0,548
Мужской пол Женский пол	23 (33,3%) 46 (66,7%)	2 (3,2%) 61 (96,8%),	p=0,001
<u>Тяжесть COVID 19</u>			
Легкая	9 (13,04%)	1 (1,6%)	p=0,013
Средняя	30 (43,5%)	23 (36,5%)	p=0,415
Тяжелая	21 (30,4%)	31 (49,2%)	p=0,028
Крайне тяжелая	9 (13,04%)	8 (12,7%)	p=0,841
ОРИТ	14 (20,3%)	8 (12,7%)	p=0,242
ВПОТ	3 (4,3%)	1 (1,6%)	p=0,602
НИВЛ	3 (4,3%)	1 (1,6%)	p=0,602
ИВЛ	8 (11,6%)	6 (9,5%)	p=0,699
Летальность	11 (15,9%)	7 (11,1%)	p=0,419
Примечание - ПЦР - полимеразная цепная реакция, КТ - компьютерная томография, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, ВПОТ - высоко-поточная оксигенотерапия, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, ЭК - эластическая компрессия			

При поступлении всем пациентам назначалась профилактическая доза гепарина. «Стартовая» промежуточная доза антикоагулянтов применялась у пациентов с исходными факторами риска ВТЭО (ожирением, высоким исходным уровнем Д-димера и фибриногена). У пациентов без ЭК (1 группа) профилактическая доза гепаринов была у 46 (67%) пациентов, промежуточная у

23 (33%) пациентов, а у больных с применением ЭК (2 группа) у 43 (63%) пациентов профилактическая и 20 (37%) промежуточная доза, $p=0,993$.

Частота ВТЭО у пациентов без эластической компрессии составила 10,14% случаев, у пациентов с применением эластической компрессии общая частота ВТЭО составила всего 1 (1,6%) случай, и был представлен ТЭЛА мелких ветвей, обнаруженной на аутопсии ($p=0,039$). ТГВ наблюдался в 5,8% случаев у больных без трикотажа и отсутствовал у пациентов с компрессионным трикотажем ($p=0,05$). Общая частота ТЭЛА у пациентов без эластической компрессии встречалась в 4,3% случаев (Таблица 8).

Таблица 8 – Тромботические и геморрагические осложнения в исследуемых группах

Группы пациентов	ВТЭО			Геморрагические осложнения		
	ТГВ	ТЭЛА+ ТГВ	ТЭЛА без источника	Большие	Значимые	Малые
1 группа (n=69)	4 (5,8%)	1 (1,4%)	2 (3%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	11 (15,9%)
2 группа (n=63)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	3 (4,8%)	8 (12,7%)
p	$p=0,05$	$p=0,338$	$p=0,614$	$p=0,729$	$p=0,268$	$p=0,390$
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии						

Таким образом, применение профилактического компрессионного трикотажа не влияет на общую летальность пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако в условиях высокой гиперкоагуляции, предупреждает развитие венозных тромбоэмболических осложнений, в отличие от отсутствия его использования (0% против 5,8% соответственно, $p=0,05$).

Лабораторные маркеры воспаления, коагулопатии и апоптоза при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

Динамика маркеров воспаления МСР 1 и IP-10 и коагуляции у пациентов с COVID-19 при проведении АКТ

Проведенный анализ динамики лабораторных показателей у пациентов,

принимавших НМГ показал достоверное уменьшение концентрации специфических провоспалительных маркеров: IP-10 на 10,5% (с 344,45 (163,17-648,23) пг/мл до 36,07 (9,03-101,88) пг/мл, $p<0,001$) и МСР-1 на 63,9% (с 95,9 (65,75-144,8) пг/мл до 61,3 (44,45-108,3) пг/мл, $p<0,001$), а также снижение концентрации фибриногена (с 6,2 (5,4-6,8) г/л до 3,37 (2,8-4,92), $p<0,001$) и Д-димера (с 0,68 (0,4-0,75) нг/мл до 0,42 (0,36-0,465) нг/мл, $p=0,016$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика исследуемых показателей у пациентов группы НМГ (1 группа)

Показатель (нормальные значения)	V0 (исх.)	V1	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	344,45 (163,17-648,23)	36,07 (9,03-101,88)	<0,001*
МСР-1(≤ 60,2 пг/мл)	95,9 (65,75-144,8)	61,3 (44,45-108,3)	<0,001*
СРБ (≤ 5мг/л)	57,8 (24-101,3)	6,8 (1,7-15)	<0,001*
Ферритин (10-200мкг/л)	738 (210-967)	364 (324-497)	<0,001
ПКТ (≤ 0,5 нг/мл)	0,357 (0,348-0,469)	0,124 (0,054-0,364)	0,014*
АЧТВ (12,6-28,7с)	34,25 (25,9-36,8)	34,5 (26,3-36,95)	0,954
ПВ (9,8-12,2 с)	13,2 (12,2-14,2)	12 (11,05-12,95)	0,076
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	6,2 (5,4-6,8)	3,37 (2,8-4,92)	<0,001*
МНО (0,85-1,15)	1,11 (1,03-1,2)	1,01 (0,95-1,09)	0,079
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,68 (0,4-0,75)	0,42 (0,36-0,465)	0,016*

Динамика специфических маркеров у пациентов, получавших НФГ наблюдается только по уровню IP-10 на 22,2% (с 225,94 (86,93-490,45) пг/мл до 50,2 (22,99-112,28) пг/мл, $p<0,001$) и отсутствует по уровню МСР-1 (с 79,95 (50,7-125) пг/мл до 71,45 (47,2-112,9) пг/мл, $p=0,387$).

Среди показателей коагулограммы снижается только уровень фибриногена (с 5,5 (3,28-5,55) г/л до 2,43 (1,9-3,52) г/л, $p<0,001$), тогда как уровень Д-димера статистически не снижается ($p=0,429$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика исследуемых показателей у пациентов группы НФГ (2 группа)

Показатель (нормальные значения)	V0 (исх.)	V1	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	225,94 (86,93-490,45)	50,2 (22,99-112,28)	<0,001*

Продолжение Таблицы 10			
МСР-1 ($\leq 60,2$ пг/мл)	79,95 (50,7-125)	71,45 (47,2-112,9)	0,387
СРБ (≤ 5 мг/л)	66,3 (38-126,9)	7,6 (4,05-13,35)	<0,001*
Ферритин (10-200 мкг/л)	848 (596-953)	578,2 (367-986)	0,233
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,097 (0,07-0,173)	0,066 (0,05-0,174)	0,244
АЧТВ (12,6-28,7 с)	33,75 (27,8-40,5)	29,6 (25,9-36,9)	0,635
ПВ (9,8-12,2 с)	12,4 (11,2-13,4)	11,6 (10,85-12,7)	0,037*
Фибриноген (1,8-3,5 г/л)	5,5 (3,28-5,55)	2,43 (1,9-3,52)	<0,001*
МНО (0,85-1,15)	1,06 (0,98-1,14)	1 (0,93-1,08)	0,065
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,62 (0,37-1,01)	0,48 (0,27-0,83)	0,429

У пациентов получавших ПОАК также имеет место снижение концентрации IP-10 на 17,2% (с 228,35 (80,8-534,16) пг/мл до 39,24 (10,73-87,9) пг/мл, $p < 0,001$), но значения МСР-1 без достоверных отличий в начале и в конце лечения (76,15 (41-112,1) пг/мл против 58,25 (44,6-87,7) пг/мл соответственно, $p = 0,124$).

Уровень фибриногена без достоверных отличий в начале и в конце лечения ($p = 0,075$), а значения Д-димера, наоборот, увеличились к концу стационарного лечения (с 0,54 (0,39-0,84) нг/мл до 0,7 (0,415-0,9) нг/мл, $p = 0,008$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика исследуемых показателей у пациентов группы ПОАК

Показатель (нормальные значения)	V0 (исх.)	V1	p
IP-10 (28,6-71,2 пг/мл)	228,35 (80,8-534,16)	39,24 (10,73-87,9)	<0,001*
МСР-1 ($\leq 60,2$ пг/мл)	76,15 (41-112,1)	58,25 (44,6-87,7)	0,124
СРБ (≤ 5 мг/л)	47,7 (17,2-104,4)	9,1 (4,55-19,65)	<0,001*
Ферритин (10-200 мкг/л)	432,5 (278-884)	579 (402-952)	0,176
ПКТ ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,055 (0,04-0,145)	0,062 (0,045-0,085)	0,877
АЧТВ (12,6-28,7 с)	30,9 (27,8-36,8)	27,3 (24,8-32,8)	0,104
ПВ (9,8-12,2 с)	11,85 (10,9-13)	11,7 (10,9-12,6)	0,153
Фибриноген (1,8-3,5 г/л)	4,4 (3-5,66)	4,1 (2,8-5,25)	0,075
МНО (0,85-1,15)	1,06 (0,98-1,14)	1,05 (0,98-1,14)	0,143
Д-димер ($\leq 0,5$ нг/мл)	0,54 (0,39-0,84)	0,7 (0,415-0,9)	0,008*

Для оценки прогностической эффективности исследуемых параметров, мы связали полученные результаты тромботических осложнений, варианты АКТ,

клинико-anamнестические данные и специфические маркеры. Методом логистической регрессии и ROC анализом установлено, что значение исходного уровня МСР-1 больше 90 пг/л повышает риск развития ТЭЛА в 10,742 (1,135-101,647) раз ($p=0,038$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741 (1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Наличие ожирения повышает риск развития ТЭЛА в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p=0,0495$). Площадь под ROC-кривой составила $0,895 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,777-1. При пороге классификации 0,07388 чувствительность составила 75%, специфичность – 95% (Рисунок 2).

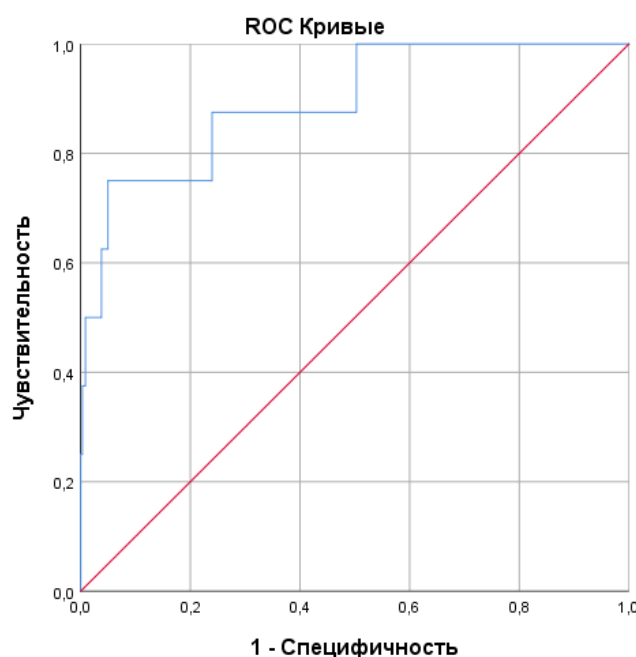


Рисунок 2 – Проверка прогностической модели прогнозирования ТЭЛА, основанной на исходном уровне МСР1, наличии ТГВ, варианта антикоагулянтной терапии, наличия ожирения, методом ROC-анализа

Другая модель прогнозирования ТЭЛА основана на исходном уровне IP-10, наличии ТГВ у пациента, наличии ожирения у пациента с коронавирусной инфекцией. Повышение исходного уровня интерферона на 700 пг/мл повышает риск развития ТЭЛА в 7,936 (2,066-30,3) раз ($p=0,003$). Наличие ТГВ у пациента повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$). Применение НФГ вместо НМГ или ПОАК повышает риск развития ТЭЛА в 9,741

(1,088-87,213) раз ($p=0,042$). Площадь под ROC-кривой составила $0,843 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,702-0,983. При пороге классификации 0,1142 чувствительность составила 62,5%, специфичность – 93,9% (Рисунок 3).

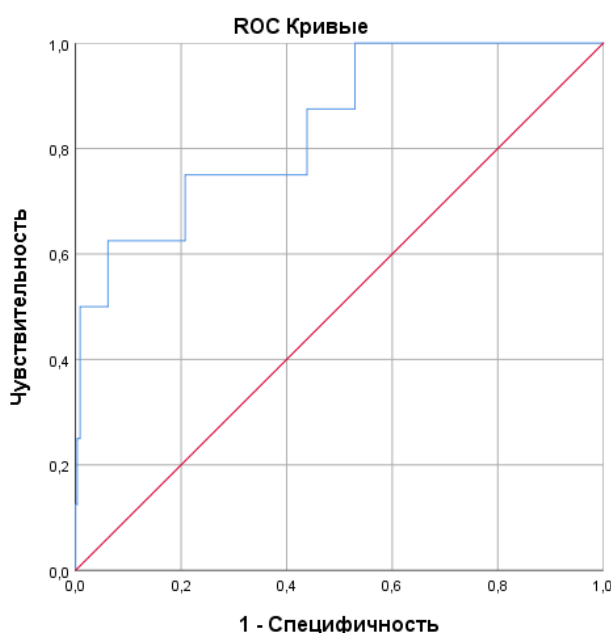


Рисунок 3 – Проверка прогностической модели прогнозирования ТЭЛА, основанной на исходном уровне IP-10, наличии ТГВ, ожирения, методом ROC-анализа

Оценка уровня маркеров апоптоза тромбоцитов и маркеров воспаления и коагуляции при проведении АКТ у пациентов с COVID-19

У пациентов при поступлении наблюдается сопоставимая концентрация кальретикулина и фосфатидилсерина и показателей общего анализа крови. Обращают внимание высокие показатели фибриногена у пациентов, которые начали получать парентеральные антикоагулянты НМГ и НФГ (1 и 2 группы) только при поступлении в стационар, тогда как больные принимавшие ПОАК в амбулаторном периоде по поводу сопутствующих заболеваний сердца и ортопедических операций, уровень фибриногена был достоверно ниже ($p=0,061$).

В конце стационарного лечения наблюдается статистически значимое увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% (с 64,3 пг/мл до 76,15 пг/мл, $p=0,012$) при лечении низкомолекулярным гепарином. На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами

достоверных отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено (Таблица 12).

Таблица 12 – Лабораторные показатели в исследуемых группах в конце стационарного лечения (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Группа НМГ (n=190)	Группа НФГ (n=123)	Группа ПОАК (n=56)	p
CRT (4,73-15,59 пг/мл)	5,26 (2,89-12,95)	2,81 (1,01-4,51)	3,38 (1,79-6,78)	p<0,001*
PS (17,24-96,70 пг/мл)	76,15 (56,25-110,55)	55,75 (43,2-91,6)	52,75 (42,6-86,4)	p=0,001*
Эритроциты (3,5-5,5×10 ¹² /л)	4,52 (4,1-4,93)	4,5 (4,1-4,78)	4,25 (4-4,64)	p=0,064
Гемоглобин (110-160г/л)	127 (115-137)	130 (120-142)	127 (120-135)	p=0,156
Лейкоциты (4,0-10,0×10 ⁹ /л)	10,2 (8,3-12,69)	10,5 (8,1-13,55)	9,9 (7,59-11,8)	p=0,313
Тромбоциты (100-400×10 ⁹ /л)	219 (176-302,5)	258 (184-322,5)	235 (177,5-307,5)	p=0,372
СОЭ (2-18мм/ч)	14 (6-20)	10 (2-22)	12,5 (2,5-23,5)	p=0,159
СРБ (≤ 5мг/л)	6,8 (1,7-15)	7,6 (4,05-13,35)	9,1 (4,55-19,65)	p=0,135
Ферритин (10-200мкг/л)	364 (324-497)	578,2 (367-986)	579 (402-952)	p<0,001*
ПКТ (≤ 0,5 нг/мл)	0,024 (0,004-0,364)	0,166 (0,005-0,274)	0,262 (0,045-0,385)	p<0,001*
АЧТВ (12,6-28,7с)	34,5 (26,3-36,95)	29,6 (25,9-36,9)	27,3 (24,8-32,8)	p=0,081
ПВ (9,8-12,2 с)	12 (11,05-12,95)	11,6 (10,85-12,7)	11,7 (10,9-12,6)	p=0,16
Фибриноген (1,8-3,5г/л)	2,43 (1,9-3,52)	3,37 (2,8-4,92)	4,1 (2,8-5,25)	p<0,001*
МНО (0,85-1,15)	1,01 (0,95-1,09)	1 (0,93-1,08)	1,05 (0,98-1,14)	p=0,471
Д-димер (≤ 0,5 нг/мл)	0,42 (0,36-0,465)	0,48 (0,27-0,83)	0,7 (0,415-0,9)	p=0,388
Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, СРБ - С реактивный белок, ПВ - протромбиновое время, ПКТ - прокальцитонин, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, МНО - международное нормализованное отношение, PS - фосфатидилсерин, CRT - кальретикулин				

При этом, у пациентов, получавших НМГ (1 группа) в конце терапии также была повышена концентрация кальретикулина, который является кальций-зависимым белком с антикоагулянтной активностью. Таким образом, у пациентов с низкой частотой ВТЭО (1 группа) имеет место увеличение

концентрации как антиапоптотического белка, так и проапоптотического.

При сопоставлении данных специфических маркеров с показателями воспаления, то можно отметить, что концентрация СРБ снизилась во всех группах исследования ($p=0,135$), но значения ферритина и ПКТ были меньше у пациентов, принимавших НМГ (1 группа).

Для оценки прогностической эффективности исследуемых параметров, мы связали полученные результаты ВТЭО, варианты антикоагулянтной терапии, анамнестические данные, общие лабораторные показатели и специфические маркеры. Методом логистической регрессии и ROC-анализом установлено, что повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл снижает риск развития ВТЭО в 1,033 (1,005-1,062) раз ($p=0,02$). Наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 9,015 (2,784-29,191) раз ($p<0,001$). Применение ИВЛ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 7,925 (2,397-24,377) раз ($p=0,02$). Площадь под ROC-кривой составила $0,858 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,748-0,968, значимость модели $<0,001$ (Рисунок 4).

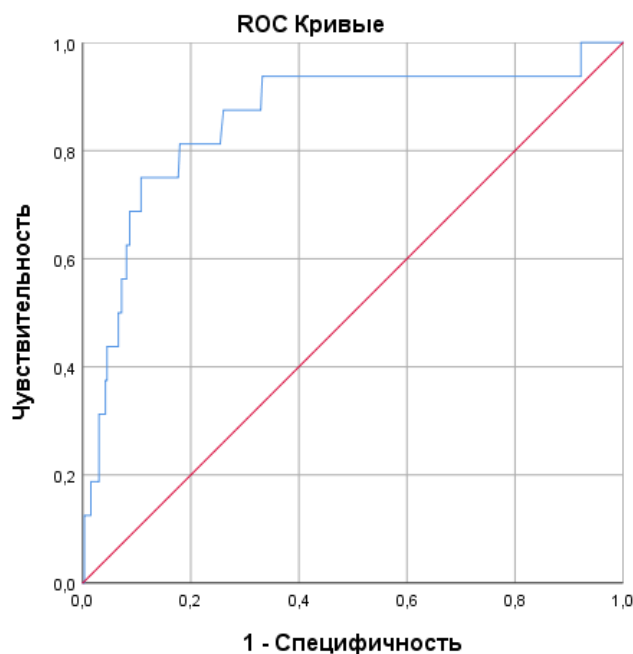


Рисунок 4 – Проверка прогностической модели прогнозирования ВТЭО, основанной на исходном уровне фосфатидилсерина, наличии хронических заболеваний вен и применения искусственной вентиляции легких, методом ROC-анализа

Значение лабораторных специфических маркеров воспаления и апоптоза для оценки развития геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной профилактики ВТЭО

Анализ общей частоты геморрагических осложнений показал, что наибольшее количество больших кровотечений наблюдалось у пациентов, принимавших НФГ (2 группа) (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота ВТЭО и кровотечений в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 НМГ (n=190)	Группа 2 НФГ (n=123)	Группа 3 ПОАК (n=57)	Р
Большие	1 (0,5%)	6 (4,9%)	0 (0%)	0,004
Значимые	3 (1,6%)	5 (4,06%)	0 (0%)	0,246
Малые	14 (7,4%)	22 (17,9%)	3 (5,3%)	0,025
Примечание - ТГВ -тромбоз глубоких вен, ТЭЛА - тромбоз легочной артерии, НМГ - низкомолекулярный гепарин, НФГ - нефракционированный гепарин, ПОАК -прямые оральные антикоагулянты				

По результатам нашего исследования большие кровотечения были представлены желудочно-кишечными, легочными кровотечениями и кровотечениями из мочеполового тракта. Несмотря на отмену АКТ, гемостатическую и симптоматическую терапию, 6 (4,9%) пациентов 2 группы с большими кровотечениями скончались. Среди значимых геморрагических осложнений статистически достоверной разницы в группах исследования не было ($p=0,246$), и данный вариант кровотечений в нашем исследовании представлен геморроидальными, носовыми, легочными кровотечениями в форме кровохарканья и напряженными гематомами. Малые кровотечения также больше встречались у пациентов 2 группы, которые принимали НФГ в сравнении 1 и 3 группами (группы 1 и 2 $p=0,004$, группы 2 и 3 $p=0,003$).

Основными анамнестическими факторами развития кровотечений по сопутствующим заболеваниям согласно результатам, проведенного однофакторного и многофакторного анализа являются наличие ожирения (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), ХВН (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034),

p=0,042), и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), p=0,005) (Таблица 14).

Таблица 14 – Факторы риска кровотечений с учетом клинико-анамнестических данных пациентов при поступлении

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,009 (0,98-1,039)	0,551	-	-
Пол				
-мужской	0,677 (0,29-1,582)	0,368	-	-
-женский	1,477 (0,632-3,451)			
Сопутствующие заболевания				
-Ожирение	3,968 (1,717-9,171)	0,001*	3,225 (1,275-8,16)	0,013*
-ИБС	1,455 (0,634-3,338)	0,376	-	-
-ПИКС	1,458 (0,412-5,156)	0,558	-	-
-Нарушение ритма	0,997 (0,331-2,997)	0,995	-	-
-ГБ	2,381 (0,7-8,1)	0,165	-	-
-ОНМК	-	0,999	-	-
-ХОБЛ	-	0,998	-	-
-ЯБЖ	2,312 (0,739-7,227)	0,15	-	-
-СД	1,435 (0,65-3,168)	0,372	-	-
-ХБП	0,718 (0,209-2,468)	0,598	-	-
-ХВН (СЕАР С3-С6)	2,736 (1,032-7,256)	0,043*	2,889 (1,039-8,034)	0,042*
-ВТЭО	6,542 (2,095-20,423)	0,001*	5,694 (1,69-19,187)	0,005*
-Онкология	1,609 (0,525-4,929)	0,405	-	-
-Травма	-	0,999	-	-
- ЧТКА и ЭП КА	3,12 (0,337-28,906)	0,316	-	-
Кислородная терапия				
НИВЛ	3,598 (1,411-9,175)	0,007*	5,31 (1,121-25,154)	0,001*
ИВЛ	1,739 (0,624-4,843)	0,29	-	-
ОРИТ	1,68 (0,747-3,78)	0,21	-	-
Вид антикоагулянтной терапии				
-НМГ	0,184 (0,069-0,497)	0,001*	0,174 (0,063-0,479)	0,001*
-НФГ	4,008 (1,789-8,975)	0,001*	1,686 (0,467-6,088)	0,425
-ПОАК	1,24 (0,451-3,412)	0,676	-	-

Примечание - НМГ - низкомолекулярный гепарин; НФГ - нефракционированный гепарин; ИМТ - индекс массы тела; КТ - компьютерная томография; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ФП - фибрилляция предсердий; ГБ - гипертоническая болезнь; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; РЗ - ревматические заболевания, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБЖ - язвенная болезнь желудка; СД - сахарный диабет; ГКС - глюкокортикостероиды; ХБП - хроническая болезнь почек; ЧТКА и ЭП КА - чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и эндопротезирование коронарных артерий. ХВН - хроническая венозная недостаточность; СЕАР - Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological (классификация хронических заболеваний вен). ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения; p - статистическая разница между пациентами с ожирением и без ожирения.

По варианту АКТ отмечено, что использование НМГ снижало риск развития кровотечений (ОШ (95% ДИ=0,174 (0,063-0,479) $p=0,001$), в отличие от других антикоагулянтов.

Среди показателей коагуляции именно высокий уровень Д-димера, низкие значения фибриногена, а среди маркеров воспаления высокая концентрация лейкоцитов и ферритина представляют прогностическую значимость при развитии кровотечений (Таблица 15).

Таблица 15 – Факторы риска кровотечений с учетом лабораторных данных пациентов при поступлении

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p		ОШ (95% ДИ)
Биохимический анализ крови				
-Креатинин	0,99 (0,974-1,006)	0,216	-	-
-АСТ	1,001 (0,992-1,01)	0,849	-	-
-АЛТ	1,001 (0,994-1,009)	0,692	-	-
-Глюкоза	1,048 (0,976-1,127)	0,197	-	-
-СРБ	0,999 (0,993- 1,005)	0,778	-	-
-Ферритин	1,002 (1,0003-1,004)	0,028*	1,002 (0,999-1,004)	0,191
-ПКТ	0,284 (0,02-4,14)	0,357	-	-
Коагулограмма				
-АЧТВ	0,998 (0,967-1,03)	0,895	-	-
-ПВ	0,821 (0,641-1,05)	0,116	-	-
-Фибриноген	0,754 (0,608-0,935)	0,01*	0,85 (0,671-1,075)	0,175
-МНО	0,896 (0,421-1,909)	0,777	-	-
- D-димер	1,436 (1,003-2,058)	0,048*	1,524 (1,019-2,28)	0,04*
Маркеры воспаления и гемостаза				
-IP-10	1 (0,999-1,001)	0,882	-	-
-KR	1,029 (0,995-1,064)	0,098	1,035 (0,995-1,077)	0,09
-PS	1,001 (0,998-1,003)	0,734	-	-
-MCP-1	1,003 (0,999-1,007)	0,175	-	-
Примечание - СОЭ - скорость оседания эритроцитов, АСТ-аспартатаминотрансфераза, АЛТ- аланинаминотрансфераза; СРБ -С -реактивный белок, ПКТ -прокальцитонин, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ -протромбиновое время, МНО - международное нормализованное отношение, IP-10 - интерферон-гамма-индуцированный белок-10; KR - кальретикулин, PS - фосфатидилсерин, MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1				

Полученный результат еще можно связать с тем, что преобладающим вариантом кровотечения, связанного с коронавирусной инфекцией, является внутрилегочное кровотечение, и вероятно, что локальная легочная

внутрисосудистая коагулопатия прогрессирует до системной коагулопатии.

Методом логистической регрессии и ROC-анализом предложена модель прогнозирования кровотечения, при котором пороговое значение ферритина в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, составляет 569 мкг/л. Направление проверки по возрастанию, при значении ферритина равном или выше точки cut-off прогнозируется развитие кровотечения. Площадь под ROC-кривой составила $0,707 \pm 0,083$ с 95% ДИ: 0,545-0,87 (Рисунок 5).

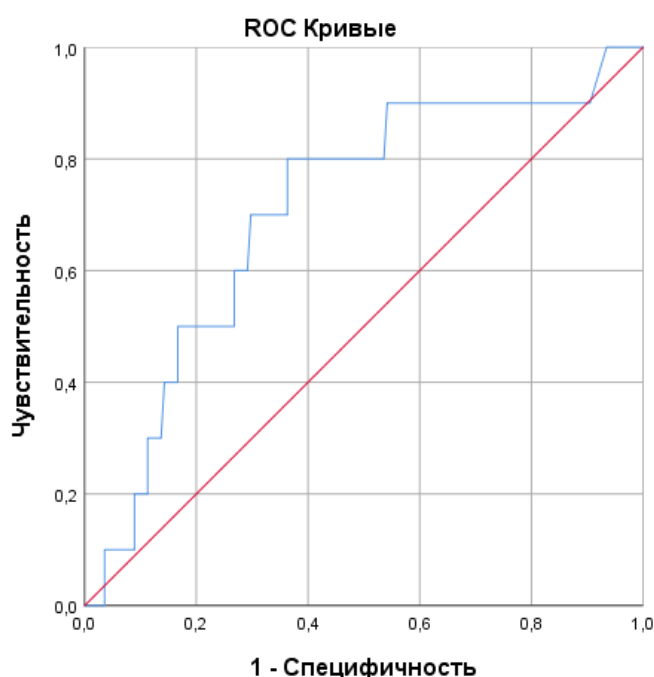


Рисунок 5 – Модель прогнозирования на основании исходных значений ферритина

Среди показателей коагулограммы высокий уровень Д-димера (ОШ (95% ДИ=1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) и низкий уровень фибриногена (ОШ (95% ДИ=0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) являлись лабораторными критериями развития кровотечения. Методом логистической регрессии и ROC-анализом предложена модель прогнозирования кровотечения, при котором пороговое значение фибриногена в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, составляет 4,25 г/л. Площадь под ROC-кривой составила $0,663 \pm 0,062$ с 95% ДИ: 0,542-0,785 (Рисунок 6).

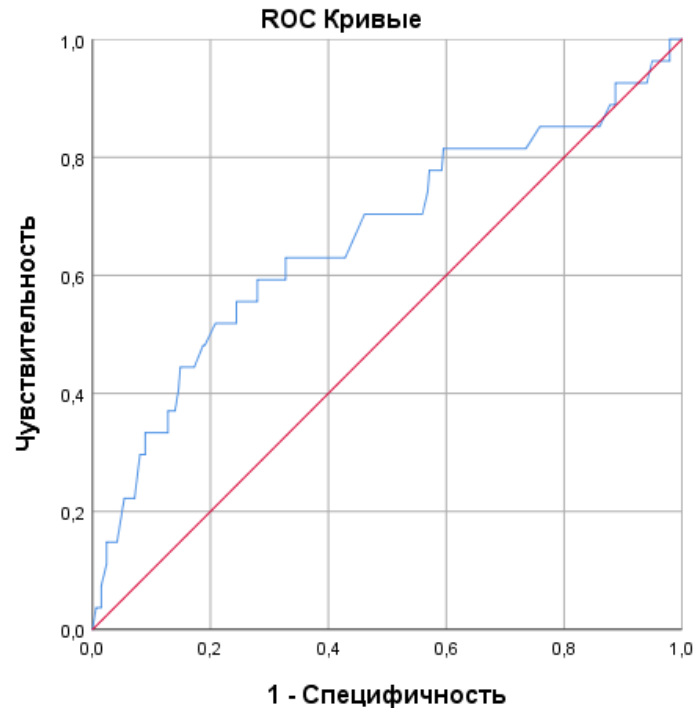


Рисунок 6 – Модель прогнозирования на основании исходных значений фибриногена

Алгоритмы ведения пациентов и выбора антикоагулянтной терапии при коронавирусной инфекции

Первым шагом, при поступлении пациента проводится сбор анамнеза для выявления сопутствующей патологии. По результатам нашего исследования наличие ишемической болезни сердца повышает риск летального исхода в 5,912 (2,11-16,561) раз ($p=0,001$), сахарного диабета 2 типа повышает риск летального исхода в 4,282 (1,686-10,875) раз ($p=0,002$). Пациентам с данной сопутствующей патологией для снижения риска развития осложнений рекомендован прием ПОАК (Рисунок 7).

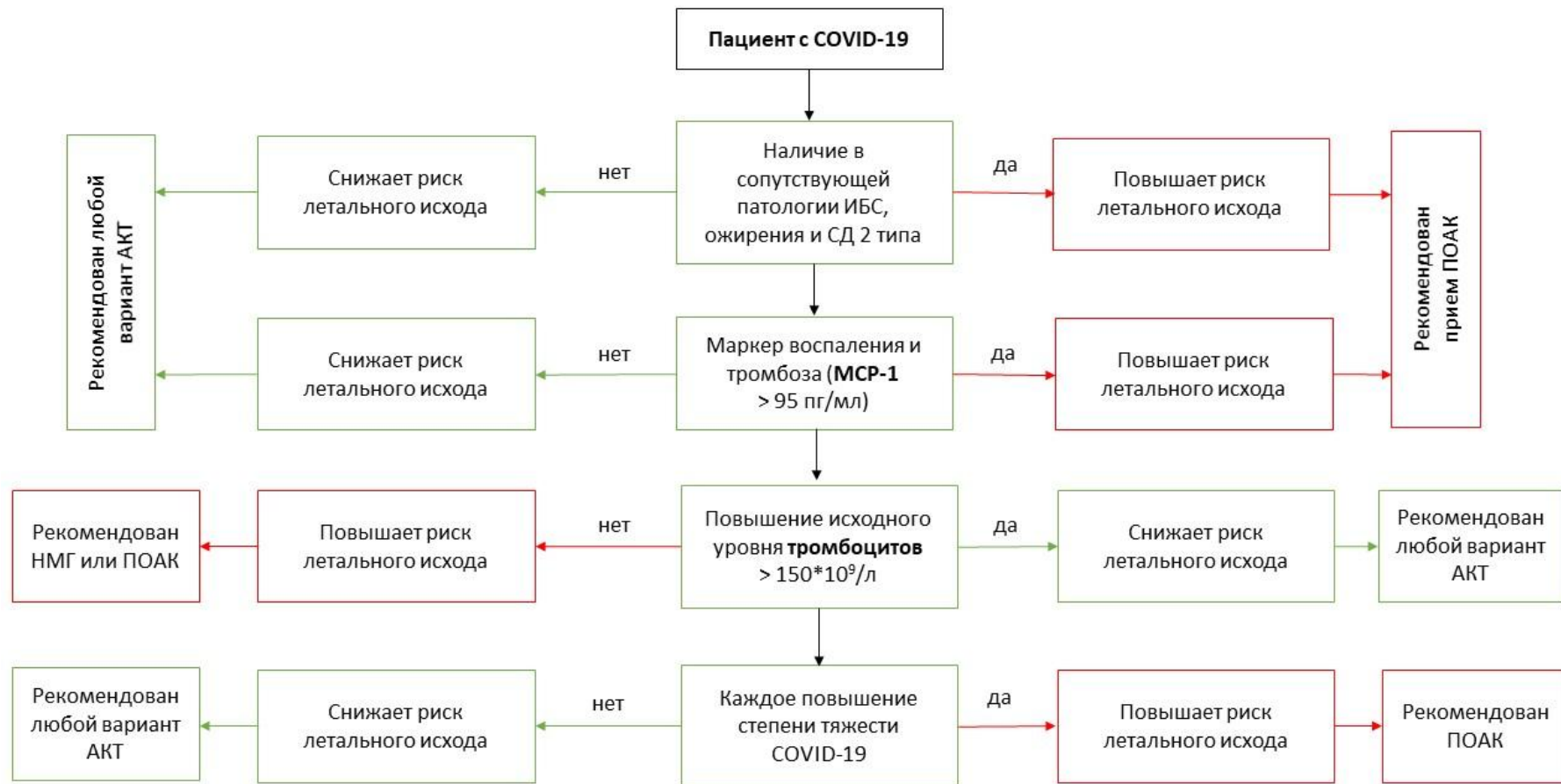


Рисунок 7 – Алгоритм ведения пациента с коронавирусной инфекцией для прогнозирования летального исхода в начале лечения на основе результатов исследования

Примечание - АКТ - антикоагулянтная терапия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, СД - сахарный диабет, ПОАК - прямые оральные антикоагулянты, МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

При повышении риска летального исхода рекомендовано назначение ПОАК, так как результатам исследования применение данного варианта АКТ снижает риск летального исхода в 52,632 (5,682-500) раз ($p < 0,001$). Больным с тяжелой степенью коронавирусной инфекции рекомендуется рассмотреть применение профилактической дозы антикоагулянтов ввиду того, что согласно данным нашего исследования частота ТЭЛА у пациентов с летальным исходом отмечена у 20% случаев на лечебной дозе, тогда как у пациентов с благоприятным исходом, получавших профилактическую дозу венозных тромботических осложнений не наблюдалась ($p < 0,001$).

Третьим шагом, в обследовании пациентов в приемном покое является забор периферической крови для оценки показателей гемостаза и воспаления. Концентрация МСР-1 выше 95 пг/мл повышает риск летального исхода в 5,23 (1,96-13,951) раз ($p = 0,001$), в данном случае рекомендован прием ПОАК.

В тоже время, по данным нашей работы, повышение исходного уровня тромбоцитов выше $150 \cdot 10^9/\text{л}$ снижает риск летального исхода в 5,376 (2,066-13,889) раз ($p = 0,001$) и в данном случае возможен прием любого варианта АКТ.

Алгоритм ведения пациентов с ожирением начинается с оценки ИМТ (Рисунок 8). По результатам исследования наличие ожирения повышает риск развития ТЭЛА в 1,948 (1,001-3,791) раз ($p = 0,0495$), если у больного имеется ожирение, то необходимо провести лабораторный анализ маркеров воспаления и тромбоза (МСР-1, IP-10). Значения уровня IP-10, более 700 пг/мл повышает риск развития тромбоза легочной артерии в 7,936 раз (ОШ (95% ДИ=7,936 (2,066-30,3) ($p = 0,003$), а концентрация МСР-1 больше 90 пг/л повышает риск развития тромбоза легочной артерии в 10,742 (1,135-101,647) раз ($p = 0,038$). В данном случае рекомендовано назначение НМГ в промежуточной дозе, так как по результатам нашего исследования данный вариант АКТ обладает эффективностью, обусловленной низкой частотой ВТЭО, и безопасностью в отношении геморрагических осложнений.

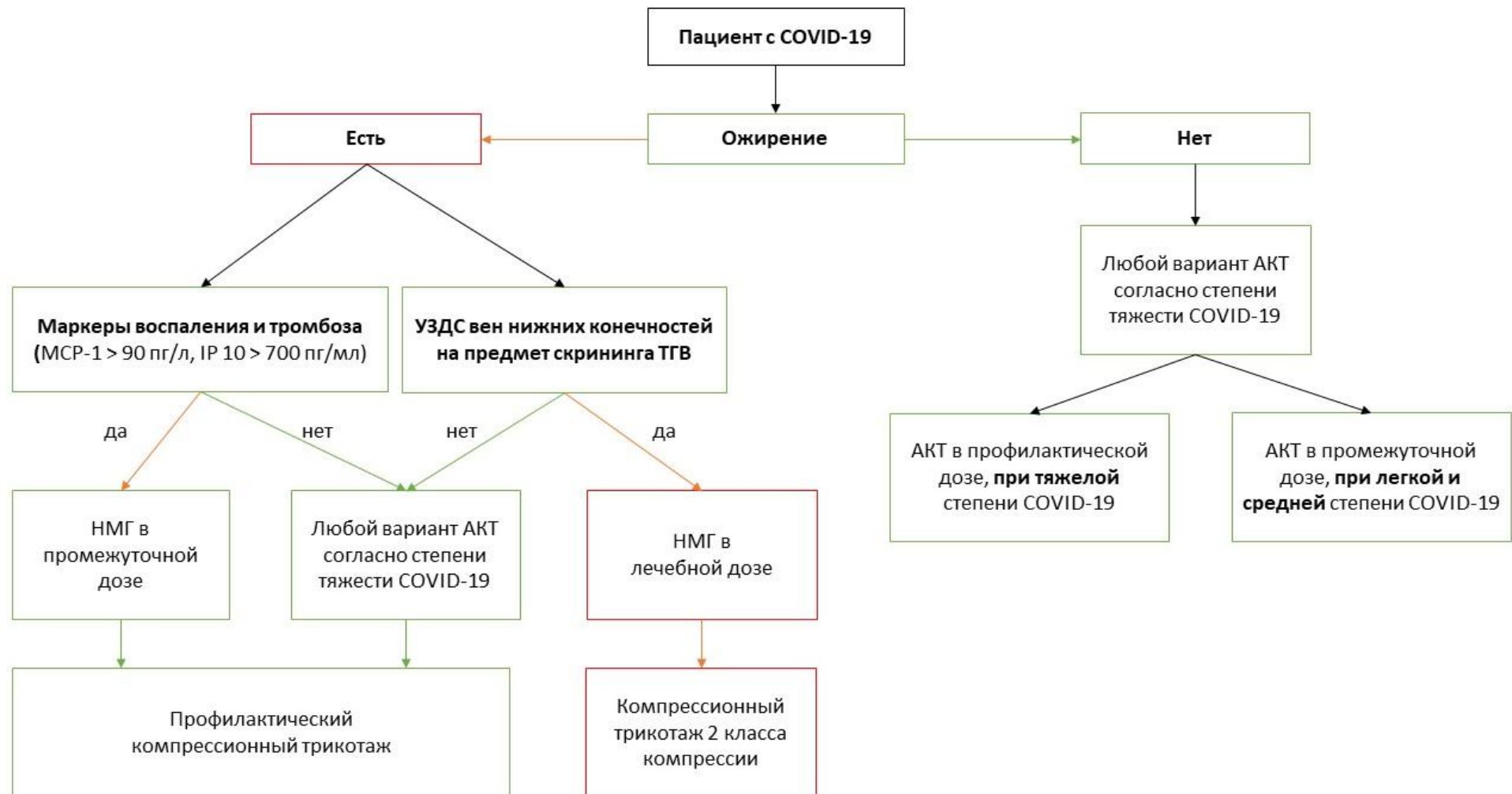


Рисунок 8 – Алгоритм назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ожирением при коронавирусной инфекции
 Примечание - АКТ - антикоагулянтная терапия, НМГ - низкомолекулярный гепарин, УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование, ТГВ - тромбоз глубоких вен, МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, IP-10 - индуцируемый интерфероном гамма-белок-10

Также пациентам с ожирением рекомендован скрининг ТГВ нижних с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. Наличие ТГВ нижних конечностей повышает риск развития ТЭЛА в 15,757 (2,614-94,984) раз ($p=0,003$) и в данном случае показана лечебная доза НМГ.

Важной составляющей безопасной АКТ является снижение рисков возникновения геморрагических осложнений. Данный алгоритм основан на выявлении факторов риска кровотечений, среди которых может быть сопутствующая патология, где применяются высокие дозы антикоагулянтов, а также лабораторные показатели (Рисунок 9).

Факторами риска развития геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19, связанны с сопутствующей патологией являются наличие ожирения (ОШ (95% ДИ) 3,225 (1,275-8,16), $p=0,013$), ХЗВ (ОШ (95% ДИ) 2,889 (1,039-8,034), $p=0,042$) и ВТЭО в анамнезе (ОШ (95% ДИ) 5,694 (1,69-19,187), $p=0,005$). Среди лабораторных показателей, при высоких концентрациях которых, возникали кровотечения были высокий уровень лейкоцитов (ОШ (95% ДИ) 1,043 (1,003-1,084), $p=0,035$), ферритина (ОШ (95% ДИ) 1,002 (1,0003-1,004), фибриногена (ОШ (95% ДИ) 0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ) 1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$). Если активность данных показателей превышает пороговые значения, то риск кровотечений высокий и в данном случае рекомендован НМГ в профилактической дозе.

В отделении реанимации также возможно уменьшить риск кровотечений. С целью прогнозирования развития кровотечений, следует определять концентрацию маркеров воспаления и коагуляции, ввиду того, что высокий уровень ферритина (ОШ (95% ДИ)=1,002 (1,0003-1,004) $p=0,028$) и Д-димера (ОШ (95% ДИ)=1,524 (1,019-2,28), $p=0,04$) при низком уровне фибриногена менее 4,25 г/л (ОШ (95% ДИ)=0,754 (0,608-0,935), $p=0,01$) являлись лабораторными критериями развития кровотечения. Если активность данных показателей превышает пороговые значения, то риск кровотечений высокий и в данном случае рекомендован НМГ в профилактической дозе.

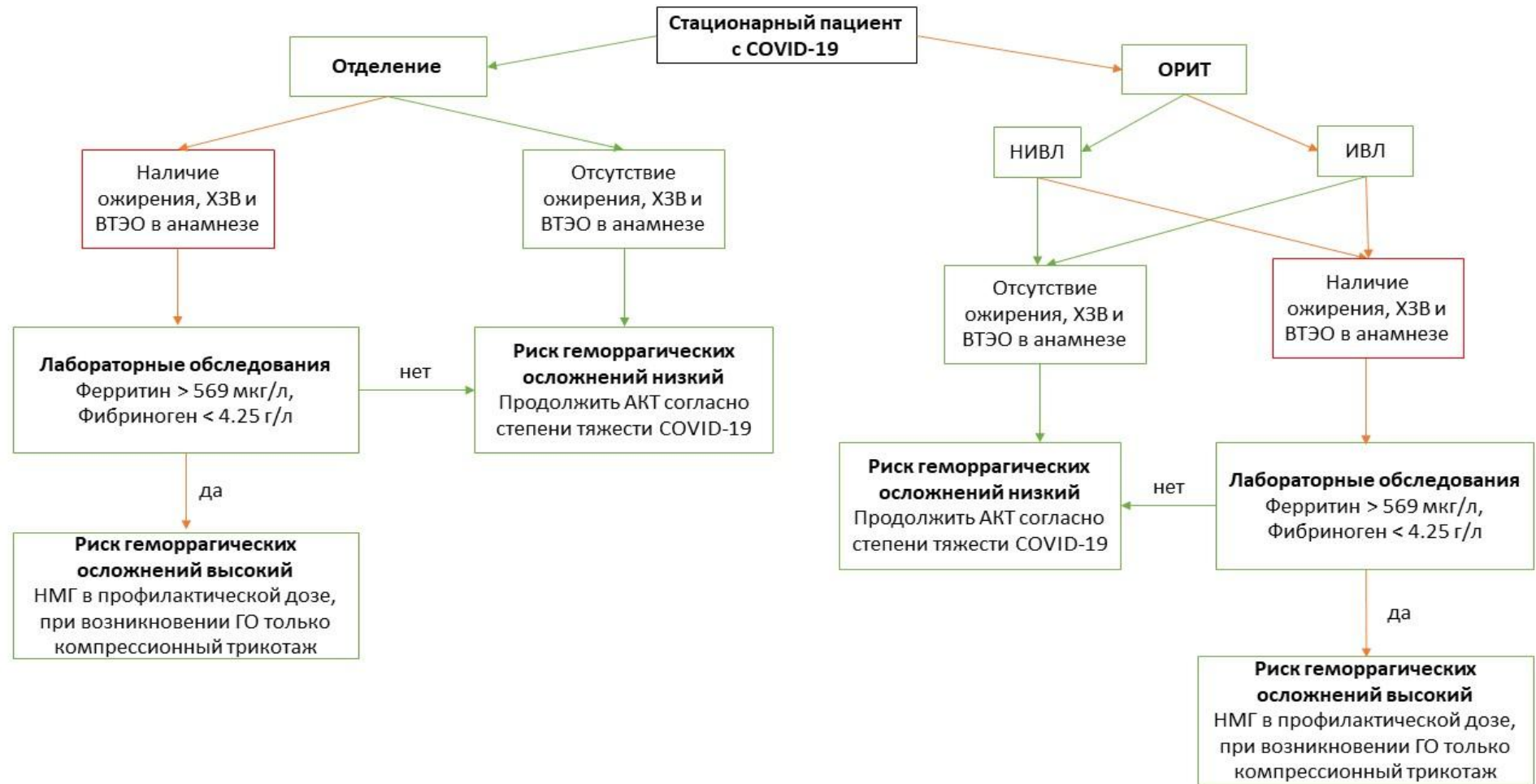


Рисунок 9 – Алгоритм ведения пациента с коронавирусной инфекцией для прогнозирования кровотечений на основе результатов исследования

Примечание - АКТ - антикоагулянтная терапия, ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ - неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, НМГ - низкомолекулярный гепарин, ВТЭО - венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, ХЗВ - хронические заболевания вен.

ВЫВОДЫ

1. Частота тромбозов легочной артерии при использовании низкомолекулярного гепарина ниже в сравнении с нефракционированным гепарином, с источником в нижних конечностях (0,5% и 6,5% соответственно, $p=0,003$), тромбозов легочной артерии без источника в нижних конечностях (1,1% и 11,4% соответственно, $p=0,028$) и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (1,6% и 6,5%, $p=0,031$). Частота больших кровотечений при использовании нефракционированного гепарина больше, чем у пациентов, принимавших низкомолекулярный гепарин (4,9% и 0,5% случаев соответственно, $p=0,004$). При использовании прямых оральных антикоагулянтов случаев тромбозов легочной артерии и больших кровотечений не выявлено.

2. Самыми значимыми факторами риска развития венозных тромбозов осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 являются: наличие ожирения повышает риск развития тромбозов осложнений в 4,282 раза ($p=0,022$); наличие хронических заболеваний вен повышает риск в 6,433 раз ($p=0,001$); применение искусственной вентиляции легких повышает риск в 5,925 раз ($p=0,001$); применение нефракционированного гепарина повышает риск развития тромбозов осложнений в 3,542 раза ($p=0,028$).

3. Применение лечебной дозы антикоагулянтов в сравнении с профилактической дозой не снижает частоту развития тромбозов легочной артерии и риск развития летального исхода у пациентов с тяжелой степенью заболевания и увеличивает частоту геморрагических осложнений (9,3% против 2,04% соответственно, $p=0,032$).

4. Факторами риска развития геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19 являются: наличие ожирения (в 3,225 раза, $p=0,013$); хронические заболевания вен (в 2,889 раза, $p=0,042$), венозные тромбозов осложнения в анамнезе (в 5,694 раза, $p=0,005$); снижение уровня фибриногена на 1 г/л (в 1,326 раз, $p=0,01$), повышение уровня ферритина на 1 мкг/л (в 1,002

раза, $p=0,028$).

5. Использование профилактического компрессионного трикотажа не влияет на общую летальность пациентов с новой коронавирусной инфекцией, однако в условиях высокой гиперкоагуляции, предупреждает развитие венозных тромбоэмболических осложнений, в отличие от отсутствия его использования (0% против 5,8% соответственно, $p=0,05$).

6. На фоне терапии низкомолекулярным гепарином отмечается уменьшение концентрации маркеров воспаления IP-10 на 10,5%, ($p<0,001$) и МСР-1 на 63,9% ($p<0,001$). При приеме нефракционированного гепарина уровень IP-10 снижается на 22,2% ($p<0,001$), а уровень МСР-1 меняется незначимо ($p=0,387$). При терапии прямыми оральными антикоагулянтами снижение концентрации IP-10 на 17,2% ($p<0,001$), но значения МСР-1 без отличий в начале и в конце лечения ($p=0,124$).

7. При лечении низкомолекулярным гепарином наблюдается увеличение концентрации фосфатидилсерина на 118,5% ($p=0,012$). На фоне терапии нефракционированным гепарином и прямыми оральными антикоагулянтами отличий в динамике маркеров апоптоза не выявлено. Повышение исходного уровня фосфатидилсерина выше 62,75 пг/мл ассоциируется со снижением риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в 1,033 раз ($p=0,02$).

8. Исходный уровень МСР-1 больше 90 пг/л ассоциируется с увеличением риска развитием тромбоэмболии легочной артерии в 10,742 раз ($p=0,038$). Повышение исходного уровня IP-10 более 700 пг/мл повышает риск развития тромбоэмболии легочной артерии в 7,936 раз ($p=0,003$).

9. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией при проведении антикоагулянтной терапии, на основании расчета риска развития летального исхода, венозных тромбоэмболических и геморрагических осложнений с помощью предложенных прогностических моделей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До назначения антикоагулянтной терапии рекомендуется забор венозной крови для определения активности специфических маркеров воспаления и тромбоза: МСР-1, IP-10, а также общих показателей воспаления и гемостаза: С-реактивный белок, ферритин, фибриноген и Д-димер для прогнозирования развития венозного тромбоэмболического осложнения.

2. Пациентам с тяжелой степенью новой коронавирусной инфекции рекомендуется применение профилактической дозы антикоагулянтов для снижения риска летального исхода.

3. Больным с ожирением, которые получают профилактику нефракционированным гепарином рекомендован определение активности IP-10, при значении которого более 700 пг/мл показана смена варианта антикоагулянтной терапии с целью снижения риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

4. При выявлении у пациентов с ожирением концентрации МСР-1 больше 90 пг/л показано назначение низкомолекулярного гепарина в промежуточной дозе с целью снижения риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (патент РФ на изобретение № 2802386)

5. Пациентам с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом рекомендовано определение концентрации МСР-1, при значении которого более 95 пг/мл показано назначение прямых оральных антикоагулянтов для снижения риска летального исхода (патент РФ на изобретение № 2802422).

6. У больных, находящихся в реанимации на искусственной вентиляции легких, при выявлении высокого уровня ферритина выше 569 мкг/л ($p=0,028$) и снижении уровня фибриногена ниже 4,25 г/л ($p=0,01$) рекомендовано применение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе.

7. При невозможности назначения антикоагулянтной терапии и при необходимости ее отмены рекомендовано использование компрессионного трикотажа как эффективного средства профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинические результаты лечение пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями при первой и второй волне коронавирусной инфекции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков., В.Б. Филимонов, Н.Д. Мжаванадзе, **А.Б. Агапов**, А.С. Головченко // Материалы VII Съезда хирургов Юга России с международным участием. – Пятигорск, 2021. – С. 223.
2. Особенности двух волн пандемии COVID-19 у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков., В.Б. Филимонов, Н.Д. Мжаванадзе, **А.Б. Агапов**, А.С. Головченко // 5-й съезд врачей неотложной медицины «Вызовы современности и неотложная медицина». – Москва, 2021. – Т. 248. – С. 254.
3. Лабораторная и инструментальная диагностика у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями коронавирусной инфекции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков., В.Б. Филимонов, Н.Д. Мжаванадзе, **А.Б. Агапов**, А.С. Головченко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2021. – Т. 22, № 6 – С. 208.
4. Профилактика ВТЭО у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков., **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, А.А. Чобанян // Материалы Российского форума по тромбозу гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. – Москва, 2022. – С. 194.
5. Effectiveness of compression therapy in patients with COVID19 / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, **A.B. Agapov**, N.D. Mzhavanadze, D.A. Maksaev, A.A. // Book of abstracts 30th IUA World Congress Porto Alegre (Brazil) – 2022. – OR 11. P.7.
6. Outcomes of using different types of anticoagulant treatment in hospitalized patients with COVID19 / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, **A.B. Agapov**, N.D. Mzhavanadze, D.A. Maksaev, A.A. Chobanian // Book of abstracts 30th IUA World Congress Porto Alegre (Brazil). – 2022. – PO 58. P.42.
7. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Patients with Severe COVID-19 / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, **A.B. Agapov**, N.D. Mzhavanadze, D.A. Maksaev, A.A. Chobanian, S.N. Raytsev, M.A. Yakushina, E.M. Martynova // Abstracts for the UIP XIX World Congress of Phlebology. – 2022. – Vol. 37(2S). – P. 93-94.
8. Антикоагулянтная терапия и лабораторный контроль у пациентов с тяжелой степенью COVID 19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // Материалы XXXVII Международной конференции «Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии». – Кисловодск, 2022. – С. 320.
9. Динамика маркеров воспаления и коагуляции при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов при COVID 19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, В.О. Поваров, Н.Д. Мжаванадзе, А.А. Никифоров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023. – Т. 24 – С. 212.
10. Anticoagulant therapy in obese patients with covid-19 / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, **A.B. Agapov**, N.D. Mzhavanadze, V.O. Povarov, A.A. Nikiforov // The Abstract Book of the 21st Congress of Turkish Society For Vascular and Endovascular Surgery, 24th Congress of Asian Society For Vascular Surgery (ASVS) 18th Asian Venous Forum, 12th Congress of Turkish Society of Phlebology. – 2023. – P. 20.
11. Предикторы и структура тромботических осложнений у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // Тезисы докладов XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России и IX Международной

научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022». – Казань, 2022. – С. 36.

12. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений при использовании антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян, А.А. Никифоров // Материалы XXXVIII конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и V конференция по патологии сосудов Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. – Москва, 2023. – С. 53.

13. Прогностические факторы развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с коронавирусной ирнфекцией / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // Материалы конференции «Актуальные вопросы флебологии» совместно с конференцией «Белые ночи» и 11 международной научно-практической конференцией по клинической лимфологии Лимфа-2024. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 230.

14. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ожирением в отделении реанимации при коронавирусной инфекции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, В.О. Поваров, Н.Д. Мжаванадзе, А.А. Никифоров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2024 – Т. 25, № 3. – С. 224.

15. Laboratory inflammatory markers of covid-19-associated thrombosis in obese Patients / **A.B. Agapov**, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze, V.O. Povarov, A.A. Nikiforov, D.A. Maksaev // Abstract book for the 31st IUA World Congress Porto. – 2024. – P.48-49.

16. Inflammatory And Apoptotic Markers In COVID-19 Patients On Anticoagulant Therapy / I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, **A.B. Agapov**, N.D. Mzhavanadze, V.O. Povarov, A.A. Nikiforov, D.A. Maksaev, A.A. // Book of abstracts, 24th Annual Meeting of the European venous forum. Abstract Session 4: PTS, haemodynamics of Iliac Occlusion, Venoactive Drugs, Porto. – 2024. – P.135-137.

17. Факторы риска развития геморрагических осложнений при профилактике ВТЭО у пациентов с COVID-19 / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян, И.А. Сучков // **Флебология**. – 2024. – Т.18, № 3. – С. 222-231.

18. Эффективность компрессионной терапии в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // **Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»**. – 2022. – Т.11, № 3. – С. 436-443.

19. Коагулопатия и факторы риска у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян // **Тромбоз, гемостаз и реология**. - 2022. - № 4. - С. 64-74.

20. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, В.Б. Филимонов, Н.Д. Мжаванадзе, **А.Б. Агапов**, А.С. Головченко // **Флебология**. - 2022. - Т. 16, № 2. - С. 122-129.

21. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров // **Российский медико-биологический вестник имени академика**

И. П. Павлова. - 2023. - Т. 31, № 2. - С. 243-254.

22. Анализ маркеров воспаления и маркеров апоптоза тромбоцитов при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян, И.А. Сучков // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.** – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 45-52.

23. Динамика значений MCP-1 и IP-10 у пациентов с ожирением на фоне антикоагулянтной терапии при COVID-19 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2023. – № 4. – С. 19-30.

24. Inflammatory markers MCP1 and IP-10 in patients with COVID-19 undergoing anticoagulant therapy / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, **A.B. Agapov**, V.O. Povarov, N.D. Mzhavanadze, A.A. Nikiforov // **Acta Phlebologica.** - 2024. - Vol. 25, No. 1. – P. 10-8.

25. Уровень маркеров апоптоза тромбоцитов при антикоагулянтной терапии на фоне инфекции COVID-19 / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, И.А. Сучков // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** – 2024. – Т.17, №2. – С. 194-203.

26. Оценка показателей воспаления и апоптоза тромбоцитов у пациентов с ожирением при проведении различных видов антикоагулянтной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений на фоне COVID-19 / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян, И.А. Сучков // **Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.** – 2024. – Т.32, № 3. – С. 413-424.

27. Лабораторные предикторы развития кровотечений при антикоагулянтной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, И.А. Сучков, В.О. Поваров // **Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского.** – 2024. – Т. 30, №4. – С. 32-42.

28. Особенности различных вариантов антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции на фоне ожирения / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.Б. Агапов**, В.О. Поваров, Н.Д. Мжаванадзе // **Казанский медицинский журнал.** – 2024. – Т. 105, № 1. – С. 14-25.

29. Антикоагулянтная профилактика у пациентов с коронавирусной инфекцией / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, С.В. Снегур, И.А. Сучков // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 627-642.

30. Лабораторные показатели коагуляции и воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией / **А.Б. Агапов**, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров, А.А. Никифоров, С.В. Снегур // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.** – 2025. –Т. 20, №1. – С. 127-133.

31. Патент RU 2802422 С1. Способ оценки риска летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Калинин Р.Е., Сучков И.А., **Агапов А.Б.**, Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. // Заявка № 2023100064 от 09.01.2023, опубл. 28.08.2023, бюл. № 25.

32. Патент RU 2802386 С1. Способ прогнозирования развития тромбоэмболии легочной артерии при проведении профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Калинин Р.Е., Сучков И.А., **Агапов А.Б.**, Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. // Заявка № 2023100055 от 09.01.2023, опубл. 28.08.2023, бюл. № 25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ – антикоагулянтная терапия
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 АЧТВ – активированное частичное
 тромбопластиновое время
 БА – бронхиальная астма
 БСМП – больница скорой медицинской
 помощи
 ВТЭО – венозные тромбоэмболические
 осложнения
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИВЛ – искусственная вентиляция
 легких
 ИМТ – индекс массы тела
 КТ – компьютерная томография
 МНО – международное
 нормализованное отношение
 НИВЛ – неинвазивная вентиляция
 легких
 НМГ – низкомолекулярный гепарин
 НФГ – нефракционированный гепарин
 ОКБ – областная клиническая больница
 ОНМК – острое нарушение мозгового
 кровообращения
 ОРИТ – отделение реанимации и
 интенсивной терапии
 ПВ – протромбиновое время
 ПИКС – постинфарктный
 кардиосклероз
 ПКТ – прокальцитонин
 ПОАК – прямые оральные
 антикоагулянты

ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РЗ – ревматические заболевания
 САМ – синдром активации макрофагов
 СД – сахарный диабет
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной
 артерии
 УЗДС – ультразвуковое дуплексное
 сканирование
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХЗВ – хронические заболевания вен
 ХОБЛ – хроническая обструктивная
 болезнь легких
 ХОЗАНК – хронические
 облитерирующие заболевания артерий
 нижних конечностей
 ЭК – эластическая компрессия
 ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
 COVID-19 – инфекция, вызванная
 новым коронавирусом SARS-CoV-2
 CRT – кальретикулин
 IP-10 – Интерферон-гамма-
 индуцированный белок-10
 MCP-1 – Моноцитарный
 хемоаттрактантный белок-1
 PS – фосфатидилсерин
 SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory
 syndrome-related coronavirus 2