

Юрко Е.В., Кучерявченко В.В., Соломенник А.О., Лесная А.С.
Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Yurko E., Kucheryavchenko V., Solomennik A., Lesnaya A.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Методы коррекции неврологических нарушений у пациентов с коронавирусной болезнью (Covid-19)

Methods for Correction of Neurological Diseases in Patients with Coronaviral Disease (Covid-19)

Резюме

Цель работы. Проанализировать частоту возникновения и спектр неврологических нарушений у пациентов с коронавирусной болезнью, совершенствование патогенетического лечения.

Материалы и методы. Обследовано 83 пациента с коронавирусной болезнью, госпитализированных в КНП ХОР «Областная клиническая инфекционная больница» за период с мая по декабрь 2020 г. Пациенты были поделены на группы в зависимости от степени тяжести болезни и в зависимости от назначенной терапии. Всем пациентам до начала лечения и после его окончания определяли показатели протеинограммы, в частности содержание общего белка и альбумина, содержание Д-димера, интерлейкина-6, С-реактивного белка, активность аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови общепринятыми методами. Полученные результаты обрабатывали по общим правилам вариационной статистики с применением критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления, свидетельствующие о поражении нервной системы, наблюдались у 34 (70,83%) пациентов со среднетяжелым и у 32 (91,48%) пациентов с тяжелым течением коронавирусной болезни. Такие неврологические признаки, как нарушение сознания, головная боль, тревожность, беспокойство и депрессия, чаще были диагностированы у пациентов второй группы ($p < 0,05$). На фоне лечения по схеме, в которую входили ксаврон, комбинация L-аргинина и L-карнитина (тиворель) и гиперосмолярный сбалансированный раствор (реосорбилакт), наблюдали значительную положительную динамику клинических неврологических проявлений и нормализацию исследованных лабораторных показателей.

Заключение. Неврологические проявления типичны для новой коронавирусной болезни. Частота возникновения определенных неврологических признаков (нарушение сознания, головная боль, тревожность, беспокойство, депрессия) зависела от степени тяжести COVID-19, и они чаще диагностированы у пациентов с тяжелым течением болезни. Применение в комплексной терапии у пациентов с COVID-19 препаратов ксаврон, комбинация L-аргинина и L-карнитина (тиворель) и гиперосмолярный сбалансированный раствор (реосорбилакт) способствует регрессии клинических проявлений и нормализации лабораторных показателей по сравнению со стандартной патогенетической терапией.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь, неврологические нарушения, терапия.

Abstract

Purpose of work. To analyze the incidence and spectrum of neurological disorders in patients with coronavirus disease, improve pathogenetic treatment.

Materials and methods. 83 patients with coronavirus disease hospitalized at the Regional Clinical Infectious Disease Hospital KNP CHOR were examined for the period from May to December 2020. The patients were divided into groups depending on the severity of the disease and depending on the prescribed therapy.

The obtained results were processed according to the general rules of variation statistics on the solidification of the Student's t test.

Results. Clinical manifestations to indicate lesions of the nervous system were observed in 34 (70.83%) patients with moderate and 32 (91.48%) patients with severe coronavirus disease. Neurological signs such as impaired consciousness, headache, anxiety, anxiety and depression were more common in patients of the second group ($p < 0.05$). Against the background of treatment according to the scheme, which included edaravon (xavron), a combination of L-arginine and L-carnitine (tivorel) and hyperosmolar balanced solution (reosorbilakt), significant positive dynamics of clinical neurological manifestations and normalization of the studied laboratory parameters were observed.

Conclusions. Neurological manifestations are typical of a new coronavirus disease. The incidence of certain neurological symptoms (impaired consciousness, headache, anxiety, worry, depression) depended on the severity of COVID-19 and was more common in patients with severe disease. The use of edaravon (Xavron), a combination of L-arginine and L-carnitine (Tivorel) and hyperosmolar balanced solution (Rheosorbilact) in the complex therapy of patients with COVID-19 promotes regression of clinical manifestations and normalization of laboratory parameters compared to standard pathogenetics.

Keywords: coronavirus disease, neurological disorders, therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Новый коронавирус изменил планы людей на работу и отдых, поватнул экономическую ситуацию многих стран мира и заставил людей в большинстве стран мира уйти в вынужденный отпуск и находиться дома. Медицинская статистика по темпам заражения и смертности от новой коронавирусной болезни уже несколько месяцев подряд остается одной из главных новостных тем, но, несмотря на значительную просветительскую работу о путях распространения и методах профилактики SARS-CoV-2, вирус продолжает распространяться во всем мире с поразительной скоростью [1, 2].

Коронавирусная болезнь (COVID-19), обусловленная SARS-CoV-2, – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением респираторного тракта, вызванное РНК-содержащим вирусом, который принадлежит к роду Betacoronavirus, семейству Coronaviridae. Он содержит одну цепь РНК и имеет оболочку с булавовидными отростками в виде короны, что стало основанием для названия семейства. Заражение происходит воздушно-капельным и контактным путями [3].

Семейство Coronaviridae объединяет 2 подсемейства, 5 родов и около 40 видов. Многие из них вызывают заболевания у млекопитающих и птиц и могут передаваться от животных к человеку. Впервые

коронавирус был выделен от птиц в 1937 году (вирус птичьего инфекционного бронхита), а несколько позже – в середине 60-х годов XX в. – найден у человека. Большинство видов вызывают у человека заболевания верхних и/или нижних отделов дыхательных путей, протекающие в легкой форме с симптомами, характерными для всех острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), и имеют зимне-весеннюю сезонность. Доля коронавирусной инфекции составляет около 15–30% от всех ОРВИ в мире. В течение определенного времени коронавирусы не привлекали особого внимания исследователей. Однако в ноябре 2002 г. в китайской провинции Гуандун было обнаружено ранее неизвестное заболевание – тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), или Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Весной 2003 г. был изолирован этиологический агент – SARS-CoV, принадлежавший к семейству Coronaviridae. По данным ВОЗ, за эпидемию было зарегистрировано 8461 случай этого заболевания, летальность при котором колебалась от 4 до 19,7% (умерло более 900 человек).

С сентября 2012 по январь 2018 г. ВОЗ сообщила о 2298 лабораторно подтвержденных случаях в то время новой коронавирусной болезни – ближневосточного респираторного синдрома (БЖРС), который вызывал Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Всего было зарегистрировано 2494 случая болезни и 858 летальных исходов от нее в 27 странах мира (Саудовская Аравия (80%), Объединенные Арабские Эмираты, Республика Корея; путешественники, посещавшие Средний Восток).

В декабре 2019 г. в Китае зародилась новая глобальная угроза. С тех пор пандемия COVID-19 унесла миллионы человеческих жизней и вызвала массовые потрясения в жизни отдельных семей и общества и в экономике во всем мире. Штамм-мутант, обнаруженный в Италии в феврале, спровоцировал первую волну пандемии за пределами Китая. При этом некоторые исследования указывают на то, что вторая волна пандемии в Европе началась через штамм, который распространялся среди мигрантов – собирателей фруктов в северной Испании. Новая мутация коронавируса, обнаруженная в Великобритании, может спровоцировать третью волну пандемии COVID-19.

Следует отметить, что в результате постоянных мутаций вируса происходят определенные изменения в клинической картине COVID-19. В течение последних недель в Украине стремительно увеличивается количество пациентов с COVID-19, увеличивается доля лиц молодого возраста среди пациентов с тяжелым течением COVID-19; остается высокая летальность. Особое внимание привлекает реконвалесценция у пациентов с COVID-19, так называемый постковидный синдром в виде неврологических и психических расстройств, поражения сердечно-сосудистой системы, медленной регрессии легочного фиброза, формирования хронического обструктивного заболевания легких [4, 5]. Итак, вирус продолжает адаптироваться к нам, а мы к нему.

На сегодня известно, что SARS-CoV-2 поражает не только респираторный тракт, но и все органы и системы организма человека, может вызвать тяжелые последствия. Однако прежде всего значительным является вовлечение в патологический процесс дыхательных путей, что приводит к развитию тяжелого респираторного синдрома, клинически

проявляется лихорадкой с ознобом, сухим кашлем, одышкой, затруднением дыхания. В последнее время значительное внимание ученых и врачей во всем мире привлекают неврологические и психические нарушения, возникающие у пациентов с COVID-19. Их связывают с непосредственным негативным влиянием нового коронавируса (SARS-CoV-2) на центральную нервную систему (ЦНС), а также с гиперактивацией иммунной системы («цитокиновая буря»), гипоксией тканей и действием некоторых лекарственных препаратов [6].

Исследования, проведенные во Франции и Китае, позволили сделать вывод, что нарушения со стороны нервной системы возникают у каждого третьего пациента с коронавирусной болезнью. В частности, описано несколько случаев энцефалита, а также синдрома Гийена – Барре – состояния, когда иммунная система пациента начинает атаковать собственные нервные клетки, что приводит к мышечной слабости, а в тяжелых случаях – к параличу. В основном неврологические расстройства наблюдаются у пациентов с тяжелым течением COVID-19. В таких случаях симптомы могут сохраняться на протяжении длительного времени после выздоровления пациента.

Известно, что SARS-CoV-2 попадает в клетку через мембранный рецептор АПФ 2-го типа, который в большом количестве содержат нейроны и глиальные клетки, эндотелиоциты, альвеоциты II типа. Именно этим можно объяснить возможность поражения головного мозга, сосудов и, соответственно, почти любого органа человеческого организма [7].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ частоты и спектра неврологических нарушений у пациентов с коронавирусной болезнью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 83 пациента с коронавирусной болезнью, госпитализированных в КНП ХОР «Областная клиническая инфекционная больница» за период с мая по декабрь 2020 г. Большинство пациентов (48 (57,83%)) были лицами пожилого возраста, а средний возраст пациентов составил $60,5 \pm 5,2$ года. По гендерному составу мужчины преобладали над женщинами (55 (66,27%) и 28 (33,73%) соответственно). У 63 (75,9%) пациентов болезнь протекала на фоне сопутствующей патологии, в частности гипертонической болезни – у 50 (79,37%), ишемической болезни сердца – у 48 (76,19%), сахарного диабета – у 37 (58,73%), ожирения (индекс массы тела $>30,1$) – у 22 (34,92%), онкологического заболевания – у 5 (7,94%).

Всем пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) или рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в передней прямой и боковой проекциях. По данным КТ ОГК, у 34 (40,96%) пациентов в легких обнаружены двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла», а по данным рентгенографии ОГК – у 48 (57,83%) пациентов сливные инфильтративные изменения с одной или чаще с обеих сторон преимущественно в нижних отделах легких. Для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии применяли пульсоксиметрию с измерением сатурации крови (SpO₂). У 36 (43,37%) пациентов этот показатель был значительно снижен и составил $<90\%$. С целью верификации возбудителя

проводили определение РНК вируса SARS-CoV-2 в материале с носа и задней стенки глотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести болезни. Первую группу составили 48 (57,83%) пациентов с коронавирусной болезнью среднетяжелого течения, вторую группу – 35 (42,17%) пациентов с тяжелым течением болезни. Тяжесть течения оценивали по следующим признакам: дыхательная недостаточность, артериальная гипотензия, неврологические и психические нарушения, метаболическая энцефалопатия. Все пациенты второй группы нуждались в дополнительной дотации кислорода (O₂).

На следующем этапе исследования для оценки состояния ЦНС было проведено анкетирование пациентов и на его основании отобраны 59 (71,08%) пациентов с коронавирусной болезнью, имевших неврологические проявления. Они были разделены на две репрезентативные по возрасту, полу, клинической стадии болезни, наличию сопутствующих заболеваний группы. Группу I (основная) составили 30 (50,85%) пациентов, которым помимо стандартной терапии назначали эдаравон (ксаврон) по 20 мл на 100 мл физиологического раствора натрия хлорида дважды в сутки, комбинация L-аргинина и L-карнитина (тиворель) по 100 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней, гиперосмолярный раствор (реосорбилакт) по 200 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 5 дней. Во II группу (контрольная) вошли 29 (49,15%) пациентов с коронавирусной болезнью с неврологическими проявлениями, которые получили стандартную патогенетическую терапию.

L-аргинин (α-амино-d-гуанидиновалериановая кислота), который входит в состав тивореля, относится к классу условно незаменимых аминокислот и является активным клеточным регулятором многочисленных важных для жизни функций организма человека, оказывает важные протекторные эффекты, в частности в его критическом состоянии. L-карнитин оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное, дезинтоксикационное действие, является активным регулятором промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме.

Эдаравон (ксаврон) является антиоксидантом широкого спектра действия, который растворяет как водорастворимые, так и жирорастворимые свободные радикалы. Он имеет многочисленные плейотропные эффекты, в частности противовоспалительные, иммуномодулирующие, антицитокиновые, антиапоптотические, антинекротические, антифибротические, мембраностабилизирующие, таким образом защищает легкие и может применяться для профилактики и лечения «цитокиновой бури» и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), присущих COVID-19, путем снижения продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, активных форм кислорода и оксида азота.

Гиперосмолярный раствор (реосорбилакт) является сбалансированным буферным раствором с энергетическим компонентом, благодаря гиперосмолярности перемещает жидкость из интерстициального пространства в сосудистое, а также обладает мягким диуретическим действием, таким образом обеспечивая быстрый дезинтоксикационный эффект, а также доставку лекарственных веществ в очаги воспаления.

Всем пациентам до начала лечения и после его окончания определяли показатели протеинограммы, в частности содержание общего белка и альбумина, содержание Д-димера, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка ((СРБ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови с общепринятыми методами.

Полученные результаты обрабатывали по общим правилам вариационной статистики с применением критерия t Стьюдента, критерия согласия χ^2 Пирсона.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство (65 (78,31%)) пациентов были госпитализированы на $5,1 \pm 1,2$ суток от начала болезни. Жалобы на выраженную общую слабость отмечали 75 (90,36%), головную боль – 62 (74,7%), сухой кашель – 50 (60,24%), отсутствие вкуса и обоняния – 37 (44,58%), повышение температуры тела до фебрильных цифр – 39 (46,99%), одышку – 37 (44,58%) пациентов.

Клинические проявления поражения нервной системы наблюдались у 34 (70,83%) пациентов первой группы (головная боль – у 34 (70,83%), нарушения сна – у 33 (68,75%), отсутствие вкуса и обоняния – у 21 (43,75%), атаксия, тревожность – у 15 (31,25%), беспокойство – у 9 (18,75%), суицидальные мысли – у 7 (14,58%), депрессия – у 6 (12,5%), невралгия – у 5 (10,42%)) и у 32 (91,43 %) пациентов второй группы (головная боль – у 32 (91,43%), нарушения сна – в 29 (82,86%), тревожность – у 27 (77,14%), отсутствие вкуса и обоняния – у 27 (77,14%), беспокойство – у 25 (71,43%), депрессия – у 14 (40%), нарушение сознания – у 7 (20%), суицидальные мысли – у 6 (17,14%), атаксия – у 5 (14,29%), невралгия – у 5 (14,29%). Такие неврологические признаки, как нарушение сознания, головная боль, тревожность, беспокойство и депрессия, чаще наблюдали у пациентов второй группы ($p < 0,05$). Итак, нарушения со стороны нервной системы являются типичными для новой коронавирусной болезни и зависят от тяжести ее течения.

Динамика основных клинических симптомов у пациентов с коронавирусной болезнью с неврологическими проявлениями на фоне проводимой терапии приведена на рис. 1–5. До начала терапии клинические симптомы у пациентов обеих групп проявлялись с одинаковой частотой. На фоне лечения по схеме, в которую входили эдаравон (ксаврон), комбинация L-аргинина и L-карнитина (тиворель), и гиперосмолярный сбалансированный раствор (реосорбилакт), наблюдали значительную положительную динамику клинических неврологических проявлений. Так, после терапии у пациентов I группы определяли достоверно более быструю регрессию лихорадки, головной боли, нарушения сна, тревожности и общей слабости по сравнению с пациентами II группы ($p < 0,01$).

Итак, предложенная схема терапии способствует более эффективному и быстрому восстановлению состояния нервной системы по сравнению с пациентами, получавшими стандартное патогенетическое лечение.

На рис. 1 показаны средние значения содержания D-димера (нг/мл) до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп. До начала лечения разница между показателями была статистически

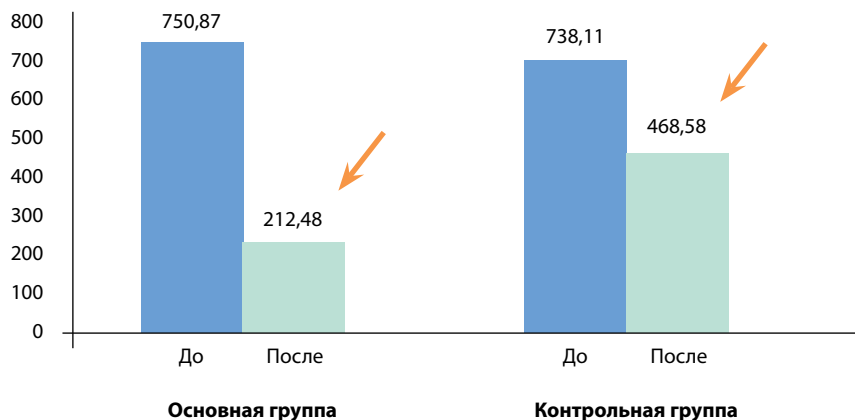


Рис. 1. Средние значение D-димера (нг/мл) до ($p > 0,05$) и после лечения ($p < 0,001$) у пациентов основной группы, до ($p > 0,05$) и после лечения ($p > 0,05$) у пациентов контрольной группы

недостоверной ($750,87 \pm 111,64$ против $738,11 \pm 119,91$ нг/мл соответственно), после лечения у пациентов основной группы показатель значительно улучшался по сравнению с контрольной группой ($212,48 \pm 64,22$ против $468,58 \pm 87,41$ нг/мл, $p < 0,01$).

На рис. 2 показаны средние значения содержания альбумина (%) до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп. До начала лечения разница между показателями была статистически недостоверной ($47,12 \pm 1,29\%$ против $48,27 \pm 1,11\%$ соответственно), после лечения у пациентов основной группы показатель значительно улучшался по сравнению с контрольной группой ($56,47 \pm 1,58\%$, $p < 0,001$ против $51,66 \pm 1,62\%$, $p > 0,05$).

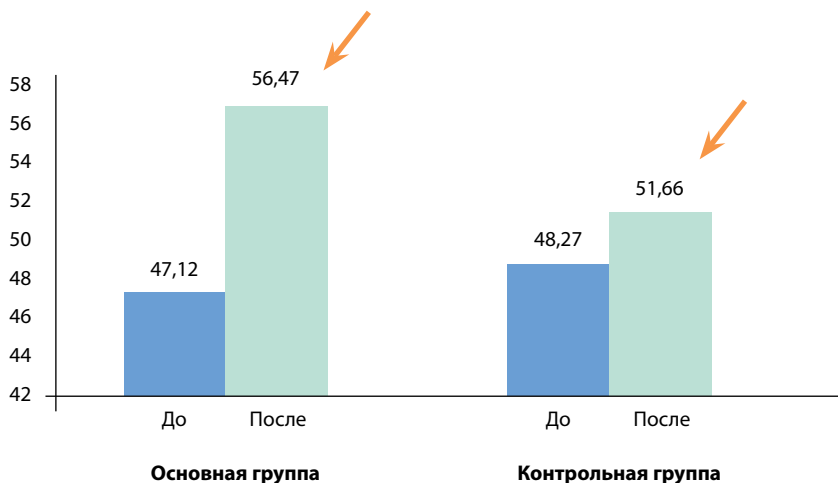


Рис. 2. Средние значения альбумина (%) до ($p > 0,05$) и после лечения ($p < 0,001$) у пациентов основной группы, до ($p > 0,05$) и после лечения ($p > 0,05$) у пациентов контрольной группы

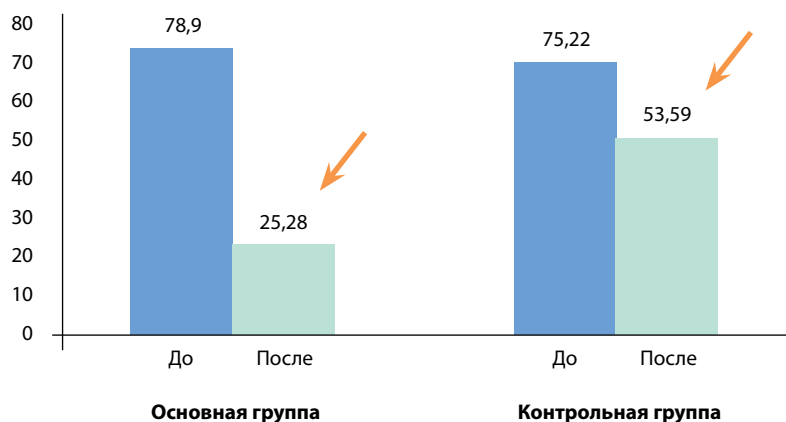


Рис. 3. Средние значения АСТ (ЕД/л) до ($p>0,05$) и после лечения ($p<0,001$) у пациентов основной группы, до ($p>0,05$) и после лечения ($p>0,05$) у пациентов контрольной группы

На рис. 3 показаны средние значения АСТ (ЕД/л) до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп. До начала лечения разница между показателями была статистически недостоверной ($78,9\pm 4,1$ ЕД/л против $75,22\pm 11,28$ ЕД/л соответственно, $p>0,05$), после лечения у пациентов основной группы показатель значительно улучшался по сравнению с контрольной группой ($25,28\pm 3,91$ ЕД/л, $p<0,001$ против $53,59\pm 8,81$ ЕД/л соответственно, $p>0,05$).

На рис. 4 показаны средние значения АЛТ (ЕД/л) до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп. До начала лечения разница между показателями была статистически недостоверной ($97,5\pm 6,4$ ЕД/л

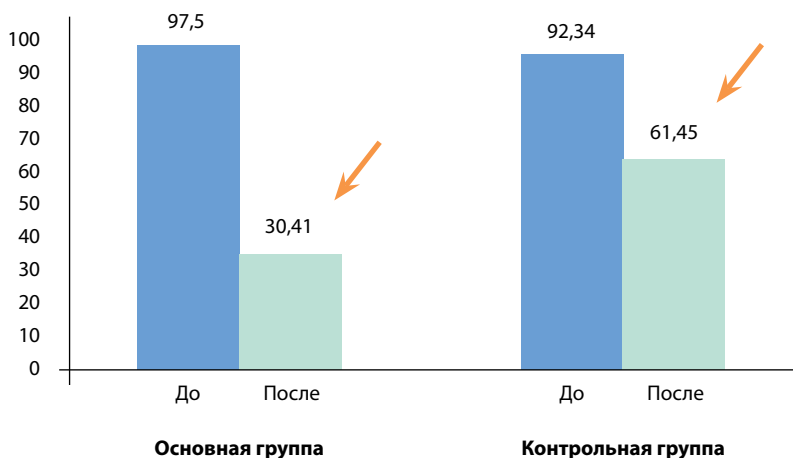


Рис. 4. Средние значения АЛТ (ЕД/л) до ($p>0,05$) и после лечения ($p<0,001$) у пациентов основной группы, до ($p>0,05$) и после лечения ($p>0,05$) у пациентов контрольной группы

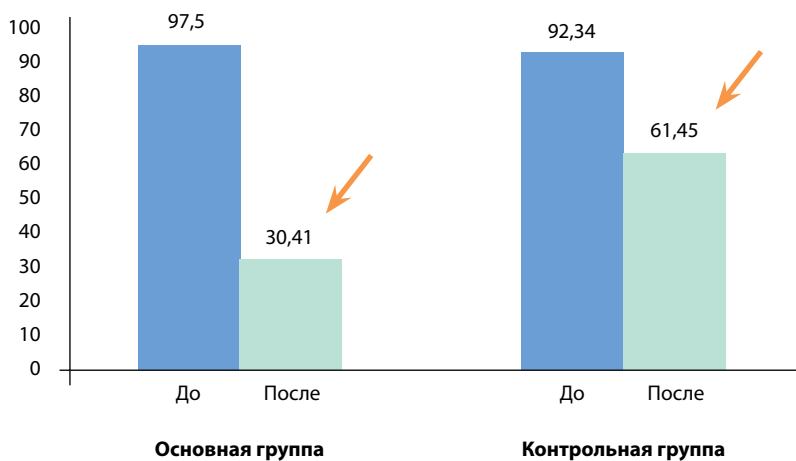


Рис. 5. Средние значения ГГТ (МЕ/л) до ($p>0,05$) и после лечения ($p<0,001$) у пациентов основной группы, до ($p>0,05$) и после лечения ($p>0,05$) у пациентов контрольной группы

против $92,34 \pm 10,1$ ЕД/л соответственно, $p>0,05$), после лечения у пациентов основной группы показатель значительно улучшался по сравнению с контрольной группой ($30,41 \pm 4,81$ ЕД/л, $p<0,001$, против $61,45 \pm 12,78$ ЕД/л соответственно, $p>0,05$).

На рис. 5 показаны средние значения ГГТ (МЕ/л) до и после лечения у пациентов основной и контрольной групп. До начала лечения разница между показателями была статистически недостоверной ($97,5 \pm 6,4$ МЕ/л

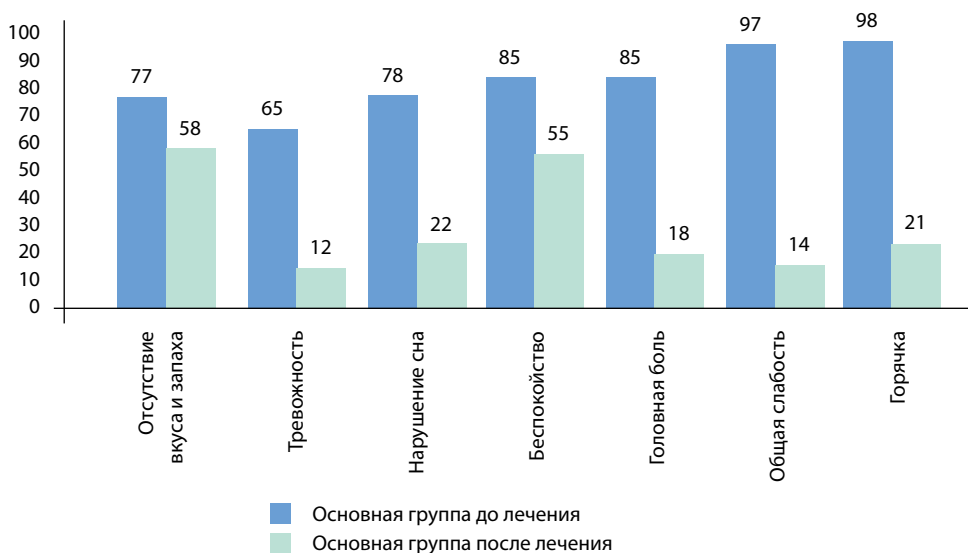


Рис. 6. Динамика основных клинических симптомов у больных коронавирусной болезнью с неврологическими проявлениями до и после лечения, группа I

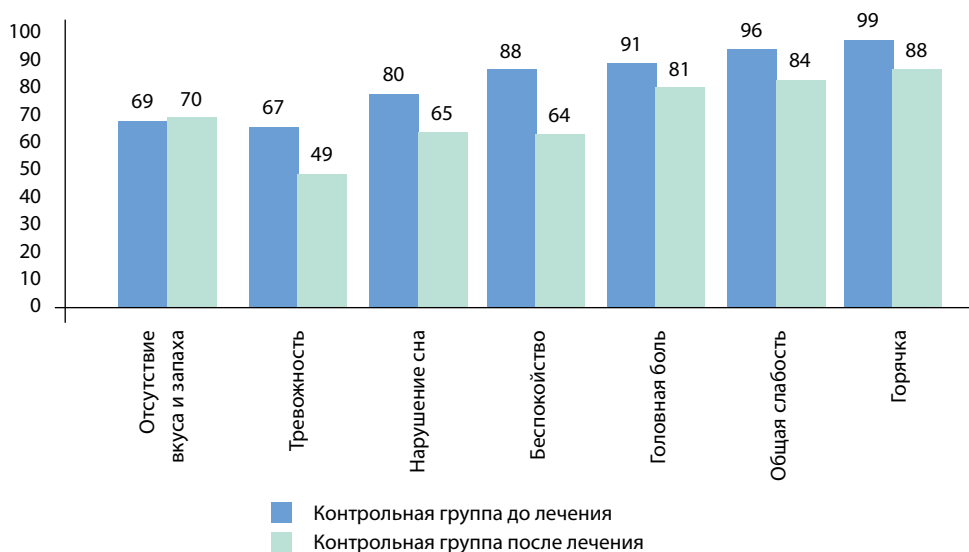


Рис. 7. Динамика основных клинических симптомов у больных коронавирусной болезнью с неврологическими проявлениями до и после лечения, группа II

против $92,34 \pm 10,1$ МЕ/л соответственно, $p > 0,05$), после лечения у пациентов основной группы показатель значительно улучшался по сравнению с контрольной группой ($30,41 \pm 4,81$ МЕ/л, $p < 0,001$ против $61,45 \pm 12,78$ МЕ/л соответственно, $p > 0,05$).

До начала лечения разницы со стороны лабораторных показателей между группами пациентов не было (рис. 6–7). Исходные значения Д-димера, ИЛ-6, СРБ, АЛТ, АСТ и ГГТ были пониженными относительно нормы у пациентов обеих групп. На фоне лечения у пациентов I группы происходило повышение относительного содержания альбумина ($p < 0,001$), снижение содержания Д-димера ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$), активности АЛТ ($p < 0,001$), АСТ ($p < 0,001$), ГГТ ($p < 0,001$) в сыворотке крови. У пациентов II группы снижалось только содержание СРБ ($p < 0,001$). Остальные показатели у пациентов этой группы имели тенденцию к нормализации ($p > 0,05$).

Содержимое ИЛ-6 в сыворотке крови как у пациентов I, так и II группы имело лишь тенденцию к снижению, но несколько более значительную у пациентов I группы.

Таким образом, после лечения у пациентов основной группы произошло достоверное снижение исследованных показателей; у большинства пациентов они достигли нормальных значений. В группе сравнения, за исключением СРБ, который достоверно снизился на фоне терапии, но не нормализовался, показатели имели только тенденцию к снижению. Разница со стороны исследованных показателей между группами после лечения оказалась достоверной.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологические проявления типичны для новой коронавирусной болезни. Так, нарушения со стороны нервной системы наблюдались у 34 (70,83%) пациентов со среднетяжелым и у 32 (91,48%) пациентов с тяжелым течением болезни. Частота возникновения определенных неврологических признаков (нарушение сознания, головная боль, тревожность, беспокойство, депрессия) зависела от степени тяжести COVID-19, и они чаще случались у пациентов с тяжелым течением болезни.

Применение в комплексной терапии у пациентов с COVID-19 препаратов эдаравон (ксаврон), комбинация L-аргинина и L-карнитина (тиворель) и сбалансированный гиперосмолярный раствор (реосорбилакт) способствует регрессии клинических проявлений и нормализации лабораторных показателей по сравнению со стандартной патогенетической терапией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jiang S., Xia S., Ying T. (2020) A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol*, vol. 17, no 5, pp. 554.
2. Huang C., Wang Y., Li X. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, vol. 395, no 10223, pp. 497–506.
3. Yang J., Zheng Y., Gou X. (2020) Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, no 94, pp. 91–95.
4. Yin S., Huang M., Li D. (2020) Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb Thrombolysis*, no 3, pp. 1–4.
5. Connors J.M., Levy J.H. (2020) COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, vol. 135, no 23, pp. 2033–2040.
6. Thachil J., Tang N., Gando S. (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no 5, pp. 1023–1026.
7. Martinelli I., Ferrazzi E., Ciavarella A. (2020) Pulmonary embolism with COVID-19. *Thromb Res*, no 191, pp. 36–37.

Подана/Submitted: 07.06.2021

Принята/Accepted: 18.06.2021

Контакты/Contacts: kateryna_2008@ukr.net