

# Прием аспирина ассоциируется со снижением потребности в механической вентиляции и в переводе в отделение интенсивной терапии, а также со снижением смертности пациентов, госпитализированных с COVID-19.

---



## Резюме

**Предыстория.** Коронавирусное заболевание COVID-19 ассоциировано с гиперкоагуляцией и увеличивает риск тромбообразования у тяжелобольных пациентов. Насколько нам известно, пока не установлено, влияет ли приём аспирина на снижение риска искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), на госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) и госпитальную летальность.

**Методика.** С марта по июль 2020 года во многих клиниках США проводилось ретроспективное когортное исследование взрослых пациентов с COVID-19. Первичным параметром являлась потребность в ИВЛ. Вторичными параметрами были перевод в ОРИТ и госпитальная летальность. При обработке результатов были учтены демографические характеристики и коморбидные состояния: на основе моделей пропорциональных рисков Кокса были вычислены скорректированные отношения рисков.

**Результаты:** В исследование включили 412 больных. 314 (76.3%) человек их них не принимали аспирин («неаспириновая» группа), в то время как 98 (23.7%) пациентов получали аспирин («аспириновая» группа) в течение 24 часов по поступлении в больницу или 7 дней до госпитализации. Приём аспирина имел явную ассоциацию со снижением потребности в ИВЛ (35.7% в «аспириновой» группе и 48.4% – в «неаспириновой»,  $p=0.03$ ) и переводе в ОРИТ (38.8% «аспириновой» группы против 51.0% «неаспириновой»,  $p=0.04$ ), однако, явной ассоциации с госпитальной летальностью не наблюдалось (26.5% принимавших аспирин против 23.2% не принимавших,  $p=0.51$ ). После коррекции 8 факторов-помех приём аспирина показал независимое снижение риска потребности в ИВЛ (скорректированное отношение рисков (ОР) 0.56, 95% ДИ 0.37-0.85,  $p=0.007$ ) и госпитальной смертности (скорректированное отношение рисков (ОР) 0.53, 95% ДИ 0.31-0.90,  $p=0.02$ ). Среди тех, кто принимал аспирин, и тех, кто не принимал его, не наблюдалось разницы в частоте массивных кровотечений ( $p=0.69$ ) или выраженного тромбоза ( $p=0.82$ ).

**Выводы:** Приём аспирина может быть ассоциирован с улучшением исходов у стационарных больных COVID-19. Тем не менее требуются масштабные РКИ для определения причинно-следственной связи между приёмом аспирина и снижением выраженности поражения лёгких и летальности среди пациентов с COVID-19.

## Глоссарий

- ОПЛ — Острое повреждение лёгких, ОПЛ
- APACHE II — Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
- ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
- BiPAP — Режим двухуровневого положительного давления в дыхательных путях
- ИМТ — Индекс массы тела
- BP — Кровяное давление
- bpm — Ударов в минуту
- CAD — Ишемическая болезнь сердца, ИБС
- ДИ — Доверительный интервал,
- COVID-19 — коронавирусная инфекция
- COX-1 — Циклооксигеназа-1, ЦОГ-1
- COX-2 — Циклооксигеназа-2, ЦОГ-2
- CPAP — Режим постоянного положительного давления в дыхательных путях, ППД
- CRP — С-реактивный белок
- CRUSH COVID — Проект по совместным исследованиям последствий COVID
- DM — Сахарный диабет
- DVT — тромбоз глубоких вен, ТГВ
- FiO<sub>2</sub> — Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе
- GI — Желудочно-кишечный
- HR — Отношение рисков, ОР
- HR — Частота сердечных сокращений
- HTN — Артериальная гипертензия, ГПТ
- ICU — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ
- IL-6 — Интерлейкин-6
- INR — Международное нормализованное отношение
- IQR — Межквартильный диапазон, МКД
- IRB — Университетский экспертный совет
- LIPS-A — Исследования по аспирин-профилактике повреждений лёгких
- LPM — Литров в минуту, л/мин
- PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода
- PCR — полимеразная цепная реакция, ПЦР
- PEEP — положительное давление конца выдоха, ПДКВ
- PT — Протромбиновое время, ПТВ
- PTT — Частичное тромбопластиновое время
- qSOFA — Динамическая оценка органной недостаточности, ДООН (быстрая)
- RBC — Красные кровяные тельца
- REDCap — Электронная система регистрации данных исследования
- SARS-CoV-2 — коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома-2
- SOFA — Динамическая оценка органной недостаточности, ДООН
- SpO<sub>2</sub> — Периферическая капиллярная насыщенность кислородом
- WBC — белые кровяные тельца

## **Ключевые положения**

**Вопрос:** связан ли приём аспирина со снижением потребности в ИВЛ у пациентов с COVID-19?

**Результаты:** В наблюдательном когортном исследовании 412 взрослых пациентов с COVID-19 после поправки на факторы-помехи выявлено, что применение аспирина ассоциировалось со значительно меньшей потребностью в механической вентиляции и переводе в отделение интенсивной терапии, а также с уменьшением госпитальной смертности.

**Значение:** у госпитализированных пациентов с COVID-19 прием аспирина мог произвести защитный эффект на легочные ткани, и уменьшить вероятность применения ИВЛ и перевода в ОРИТ, и снизить госпитальную смертность.

## Введение

В мире коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 заразилось 18,5 миллионов человек, его жертвами стали 700 000 человек<sup>1</sup>. Большинство случаев заражения коронавирусной инфекцией (COVID-19) малосимптомны, однако тяжёлые симптомы проявляются у 6 - 19% заболевших<sup>1,2</sup>. Хотя отличительными признаками этого заболевания являются пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), у 25-42% больных выявляются тромботические осложнения, и они ассоциированы с увеличением смертности<sup>1,2,3</sup>. Наличие гиперкоагуляции выявляется вискоэластичной пробой, помимо того, у пациентов с COVID-19 зачастую отмечается повышение концентраций D-димера и фибриногена<sup>4-6</sup>. Относительно часто встречаются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и артериальный тромбоз, а при вскрытии у пациентов с COVID-19 наблюдались тромбы с высоким содержанием мегакариоцитов и тромбоцитов в сердце, легких и почках<sup>7,8,9,10</sup>. Кроме того, наблюдался микротромбоз альвеолярных капилляров, уровень которого в 9 раз выше, чем у больных гриппом. Предполагается, что он способствует тяжёлому поражению лёгких и гипоксемии, которые встречаются у заболевших COVID-19<sup>11</sup>.

Результаты предыдущего исследования позволяют предположить, что системная антикоагуляционная терапия сокращает количество летальных исходов у пациентов COVID-19, находящихся на ИВЛ<sup>12</sup>. Малые дозы аспирина использовались для профилактики инсульта и инфаркта миокарда у пациентов группы риска, и, согласно рекомендациям целевой группы профилактических служб Соединенных Штатов, их принимают взрослые с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний<sup>13</sup>. Аспирин снижает возникновение сердечно-сосудистых осложнений, хотя недавнее РКИ и мета-анализ, выявили, что он также увеличивает риск массивного кровотечения<sup>14,15</sup>. Использование аспирина при ОРДС показало противоречивые результаты; благоприятный эффект в одних исследованиях был выявлен, а в других — нет<sup>16-21</sup>.

Принимая во внимание широкую доступность, низкую цену и многочисленные исследования, свидетельствующие об эффективности и безопасности аспирина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, мы изучили данные о его влиянии на клинические исходы у пациентов, госпитализированных с COVID-19<sup>14,15,22,23</sup>. Основная цель нашего исследования заключалась в том, чтобы определить, влияет ли приём аспирина на частоту потребности в ИВЛ, и наша гипотеза состоит в том, что аспирин уменьшает риск потребности в ИВЛ. Кроме того, мы исследовали связь приёма аспирина со снижением риска перевода в ОРИТ и госпитальной летальности.

## Методика

### *Пациенты*

Сведения о пациентах с COVID-19, госпитализированных в период с марта по июль 2020 года, были извлечены из базы данных многоцентрового проекта по совместным исследованиям последствий коронавирусной инфекции CRUSH COVID, где находятся данные о пациентах с COVID-19 из многочисленных медицинских учреждений и, по состоянию на июль 2020 года, 4-х больниц: Медицинского центра Мэрилендского университета, Баптистского медицинского центра университета Уэйк Форест, больницы Службы здравоохранения северо-восточной Джорджии и Больницы Университета Джорджа Вашингтона. Ввод данных для всех пациентов производился через систему исследовательского электронного сбора данных REDCap<sup>4</sup>.

Экспертный совет Мэрилендского университета в Балтиморе, служивший центральным экспертным советом для всех клиник, принявших участие в исследовании, проверил и одобрил данное исследование. Экспертный совет одобрил проведение исследования без письменного информированного согласия, но в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации. В него включены пациенты, достигшие 18 лет с rtPCR подтверждённым заражением SARS-CoV-2. Не включены в исследование пациенты, которым не были показаны интубация или реанимация, либо если они продолжали оставаться в стационаре на момент анализа данных.

### *Данные исследования*

В базу данных внесены демографические характеристики пациентов, сопутствующие заболевания, сведения о приёме лекарственных препаратов, результаты лабораторных исследований и исходы. Массивным считалось кровотечение, которое привело к уровню гемоглобина  $< 7$  г/дл и потребовало переливания эритроцитарной массы, кровотечение, которое привело к переливанию  $\geq 2$  доз эритроцитарной массы в течение 24 часов/-а, внутричерепное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, требующие переливания эритроцитарной массы, кровотечение, требующее хирургического вмешательства, носоглоточное кровотечение, требующее вмешательства, или глазное кровотечение. Выраженным тромбозом считался тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия лёгочной артерии, окклюзия периферических артерий, ишемический инсульт или инфаркт миокарда с подъёмом ST-сегмента.

Респираторные параметры, определяемые перед интубацией, включали в себя периферическую капиллярную насыщенность кислородом (SpO<sub>2</sub>), содержание кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO<sub>2</sub>), подачу кислорода, тип кислородной поддержки и парциальное давление кислорода (PaO<sub>2</sub>). Параметры искусственной вентиляции лёгких, определяемые после интубации, включали режим ИВЛ, дыхательный объём, дыхательный объём на расчётный вес тела, установленное давление, положительное давление конца выдоха (ПДКВ), содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, пиковое давление, давление плато, парциальное давление кислорода, соотношение парциального давления кислорода и содержания кислорода во вдыхаемом воздухе.

#### *Приём аспирина (определение)*

Приёмом аспирина считалось назначение в течение 24 часов по госпитализации или за 7 дней до поступления в лечебное заведение. Данное определение было выбрано на основании его продолжительного действия как необратимого ингибитора тромбоцитов и его быстрого действия (0 — 4 часа), если таблетку пережёвывают или глотают<sup>25</sup>. Если аспирин был назначен после ИВЛ, то пациента относили к «неаспириновой» группе.

#### *Результаты исследования*

Основным параметром исследования была необходимость инвазивной ИВЛ, включая вентиляцию с помощью эндотрахеальной или трахеостомической трубки и исключая неинвазивную вентиляцию, как при непрерывном, так и двухуровневом положительном давлении в дыхательных путях. Вторичными параметрами были перевод в ОРИТ и госпитальная летальность. Биологическим обоснованием нашей гипотезы являлась способность аспирина необратимо ингибировать агрегацию тромбоцитов в лёгких, что сокращает лёгочный микротромбоз и последующее поражение лёгких.

#### *Статистический анализ*

Стратификацию пациентов производили вне зависимости от того, получали ли они аспирин или нет. Непараметрические непрерывные величины, такие как индекс массы тела, основные показатели жизнедеятельности при поступлении в больницу, прогнозируемые клинические показатели, первичные значения лабораторных анализов, неблагоприятные события и параметры ИВЛ были обобщены в виде медианного и межквартильного диапазона и были сопоставлены среди групп с помощью U-критерия Манна — Уитни. Качественные переменные, такие как демографические показатели, коморбидность, приём других исследуемых терапевтических средств, тип кислородной поддержки, ИВЛ и исходы были изложены в отчётах так же, как и количество и процентное соотношение пациентов, и сопоставлены в группах с использованием критерия согласия хи-квадрат. Достоверными считались различия при  $P < 0.05$ .

Критерий согласия хи-квадрат использовался для оценки явных ассоциаций между приёмом аспирина и потребностью в ИВЛ, переводом в ОРИТ и госпитальной летальностью. Модели пропорциональных рисков Кокса были использованы для определения скорректированной ассоциации между приёмом аспирина и факторами, влияющими на результаты исследования. Выбор факторов-помех основывался на рекомендациях, содержащихся в эпидемиологической

литературе<sup>26,27</sup>. Мы скорректировали анализ по привходящим параметрам, связанным с приёмом аспирина и исходом или собственно исходом, включая: возраст, пол, ИМТ, расу, гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, почечную недостаточность, болезни печени и амбулаторное использование бета-блокаторов. Корректировка не производилась по факторам, которые могли находиться в причинно-следственной связи или возникнуть после начала приема аспирина. В связи с тем, что аспирин, как ингибитор циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), влияет на процессы воспаления и коагуляции эти показатели рассматривались как причинно-следственные и корректировка по ним не осуществлялась.

Предположение о пропорциональных рисках было проверено графически путем масштабирования остатков Шёнфельда и численно с использованием критерия согласия Колмогорова: грубого нарушения в предположении о пропорциональных рисках обнаружено не было. Для максимального включения факторов-помех в нашу конечную модель при проверке отношения правдоподобия для ввода и удаления из модели переменных с помощью прямой пошаговой регрессии использовалось свободное р-значение 0.2. В связи с тем, что возраст, индекс массы тела, раса, ишемическая болезнь сердца, гипертония и сахарный диабет определены как факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, эти переменные были принудительно введены в конечную модель и не подходили под критерии ввода и удаления<sup>28</sup>. Из анализа были исключены пациенты с отрицательным временем до исхода (те, у которых до госпитализации проводилась ИВЛ). Для каждого скорректированного отношения риска ОР, рассчитывался доверительный интервал (ДИ) в 95%.

Анализ подгрупп в модели Кокса проводился в группе пациентов, которые при поступлении были на ИВЛ. В анализ включены все пациенты, которые при госпитализации дышали атмосферным воздухом, получали кислород через назальную канюлю, высокопоточную назальную канюлю, использовали нереверсивную кислородную маску, получали дыхательную поддержку в режиме постоянного или двухуровневого положительного давления на выдохе. Помимо того, для определения величины нескорректированного фактора-помехи, которая потребовалась бы, чтобы ослабить связь между приёмом аспирина и потребностью в ИВЛ, был выполнен анализ чувствительности с использованием ожидаемого среднего значения<sup>29</sup>.

Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, первичного подсчёта опытных образцов не производилось, однако апостериорные подсчёты показали в «неаспириновой» группе при наблюдаемом уровне ИВЛ в 48.4%, что объём выборки позволил обнаружить снижение на 11.7% уровень использования ИВЛ при альфа-уровне 5% и 80%. Кроме того, в модели пропорциональных рисков Кокса с девятью независимыми факторами было бы необходимо минимум 90 пациентов с ИВЛ для того, чтобы создать простую модель, и достаточно, чтобы скорректировать по факторам-помехам. Статистический анализ был выполнен с помощью пакета программ для обработки статистических данных общественных наук SPSS Статистика 25 (IBM, Сомерс, Нью-Йорк) и R 4.0.2 (Фонд R по статистическим вычислениям, Вена, Австрия). Окончательный анализ был одобрен с использованием программы SAS 9.3 (SAS, Кэри, Северная Каролина, США)

## Результаты

В исследование вошли 412 пациентов. Средний возраст – 55 лет (межквартильный диапазон 44-66 лет), из них 59.2% составили мужчины (Таблица 1). 98 пациентов (23.7%) получали аспирин, тогда как 314 (76.3%) – не получали. Среди получавших аспирин 75.5% принимали его до поступления в больницу, а 86.7% – в течение 24 часов после госпитализации. Медиана времени назначения аспирина в стационаре составила 0 дней (МКД-0-1 день), медианная доза – 81 мг (МКД 81-81 мг), медиана продолжительности лечения составила 6 дней (МКД 3-12 дней). В “аспириновой” группе было больше случаев гипертонии, сахарного диабета, ИБС и почечной недостаточности ( $p < 0.001$ ). К тому же значительно больше пациентов, принимавших аспирин, использовали амбулаторно бета-блокаторы ( $p < 0.001$ ) и страдали от заболеваний печени ( $p = 0.04$ ). В каждой группе пропорция пациентов, получающих иную терапию, включающую азитромицин,



реконвалесцентную плазму, дексаметазон, гепарин-терапию, гидроксихлорохин, ремдесивир, и тоцилизумаб была одинакова.

При госпитализации основные показатели жизнедеятельности и данные лабораторных анализов в группах не имели больших различий, за исключением концентрации фибриногена (медиана «аспириновой» группы 524 мг/дл против – «неаспириновой» 635 мг/дл,  $p=0.009$ ), которая была значительно ниже у пациентов, получавших аспирин. Начальная концентрация фибриногена измерялась в первые сутки (медиана) после госпитализации (МКД 0-3 суток) и разницы во времени между группами не было. По поступлению в стационар пациенты, принимавшие аспирин, получали значительно меньше кислородной поддержки в сравнении с не принимавшими ( $p=0.005$ ). В частности, большая часть больных, принимавших аспирин, при госпитализации дышали атмосферным воздухом или получали кислород через назальную канюлю, в то время как «неаспириновые» пациенты использовали высокопоточную назальную канюлю, нереверсивную кислородную маску, получали дыхательную поддержку в режиме постоянного или двухуровневого положительного давления на выдохе или им применяли интубационную трубку и ИВЛ (Таблица 1).

При поступлении не наблюдалось различий между группами по шкале qSOFA, а равно не наблюдалось отличий по шкалам qSOFA или SOFA при переводе в ОРИТ. Тем не менее, показатели по шкале оценки острых и хронических функциональных изменений APACHE II в «аспириновой» группе при поступлении в ОРИТ были существенно выше (Таблица 1). Непосредственно перед интубацией у пациентов наблюдалась острая гипоксемическая дыхательная недостаточность, где медианное парциальное давление кислорода составляло 70 мм рт. ст. (МКД 55-84), медианная периферическая капиллярная насыщенность кислородом – 92% (МКД 86-96%) и медиана содержание кислорода во вдыхаемом воздухе – 100% (МКД 80-100%) на 15 литров в минуту (МКД 8-40). Непосредственно перед интубацией применялись: высокопоточная назальная канюля (35.6%), нереверсивная кислородная маска (21.2%), назальная канюля (18.5%), дыхательная поддержка в режиме двухуровневого положительного давления на выдохе (5.5%) и постоянного положительного давления (1.4%). О кислородной поддержке перед интубацией в 15.8% случаях сведений не имелось из-за недоступности сведений из соответствующих организаций.

Во время пребывания на ИВЛ пациенты преимущественно находились в режиме вентиляции легких с регулируемым объемом (41.2%). Затем следовали вентиляция по объему с контролем давления (28.9%), вентиляция под контролем давления (ВПКД) (16.6%), вентиляция со сбросом давления в дыхательных путях (APRV) (8.6%), вентиляция с поддержкой давлением (2.1%), синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (СППВ) (1.6%) и другие виды вентиляции (1.1%). Медиана объема потока нормального вдоха/выдоха составляла 400 мл (МКД 400-460 мл) при заданном давлении 22 см  $H_2O$  (МКД 14-26 см  $H_2O$ ), ПДКВ 10 см  $H_2O$  (МКД 9-14 см  $H_2O$ ) и содержание кислорода во вдыхаемом воздухе  $FiO_2$  80% (МКД 55-100%). Средний объем потока нормального вдоха/выдоха на прогнозируемую массу тела составил 6,6 мл/кг (медиана 6,1-7,3 мл/кг), начальное пиковое давление - 29 см  $H_2O$  (МКД 24-33 см  $H_2O$ ), а среднее давление плато - 21 см  $H_2O$  (МКД 16-27 см  $H_2O$ ). Исходное  $PaO_2$  был медианой 100 мм рт.ст. (МКД 75-145 мм рт.ст.) для рассчитанного медианного отношения  $PaO_2/FiO_2$  146 (МКД 92-237).

Между группами статистически значимых различий в респираторных параметрах не наблюдалось. При нескорректированном анализе у пациентов, получавших аспирин, отмечалась значительно более низкая потребность в ИВЛ (35,7% [35/98] у «аспириновой» группы против 48,4% [152/314] – «неаспириновой»,  $p=0,03$ ) и перевода в ОРИТ (38,8% [38/98] у «аспириновой» группы против 51,0% [160/314] – «неаспириновой»,  $p=0,04$ ). Явной разницы в внутрибольничной летальности между группами не было (26,5% [26/98] у «аспириновой» группы против 23,2% [73/314] «неаспириновой»,  $p=0,51$ ). Кроме того, между группами не было больших различий в частоте массивных кровотечений (6,1% у «аспириновой» группы [6/98] против 7,6% «неаспириновой» [24/314],  $p=0,61$ ) или выраженного тромбоза (8,2% [8/98] у «аспириновой» группы против 8,9% [28/314] «неаспириновой»,  $p=0,82$ ).

После коррекции по факторам-помехам в модели пропорциональных рисков Кокса выявлено, что применение аспирина было независимо связано со снижением риска ИВЛ, что оказалось

основным результатом исследования (скорректированное ОР [HR] 0,56, 95% ДИ 0,37-0,85,  $p=0,007$ ). Второстепенный результат показал, что применение аспирина также связано со снижением риска перевода в ОРИТ (скорректировано ОР 0,57, 95%, ДИ 0,38-0,85,  $p=0,005$ ) и госпитальной летальности (скорректированные ОР 0,53, 95% ДИ 0,31 – 0,90,  $p=0,02$ ) (Таблица 2).

В нашем анализе подгрупп пациентов, которым не требовалась ИВЛ при поступлении, сохранились положительная ассоциация между приёмом аспирина и потребностью в ИВЛ (скорректированное ОР 0,63, 95% ДИ 0,40-1,00,  $p=0,05$ ), переводом в ОРИТ (скорректированное ОР 0,64, 95% ДИ 0,41-0,99,  $p=0,046$ ) и госпитальной летальностью (скорректированное ОР 0,45, 95%, ДИ 0,24-0,85,  $p=0,01$ ). Для графического отображения скорректированных различий степеней риска между группами была построена лесовидная диаграмма, демонстрирующая первичный и вторичный исходы (Рисунок 1). Функция выживания для госпитальной летальности была составлена на основе нашей модели пропорциональных рисков Кокса, а использование аспирина было показано как отдельная линия для визуализации совокупных различий в выживаемости между группами (Рисунок 2). В нашем анализе чувствительности к смещениям мы обнаружили, что невыясненный фактор-помеха должен быть связан как с использованием аспирина, так и с ИВЛ при отношении риска 2,35, чтобы смягчить отношение между этими переменными и сделать отношение рисков (ОР) равным 1, и в то же время принимаются во внимание другие ковариаты в нашей модели (ожидаемое среднее значение 2,35, верхний доверительный предел 1,48). Верхний доверительный предел отношения риска может быть интерпретирован как наименьшее отношение риска, который ненаблюдаемый фактор-помеха должен был бы иметь как при использовании аспирина, так и при ИВЛ, после поправки на другие ковариаты в модели, чтобы ОР было равно 1.

Мы провели дополнительный анализ чувствительности к смещениям основного результата и распределили пациентов на страты по времени применения аспирина. Этот анализ был недостаточно эффективным, но он может быть полезным для планирования будущих исследований. Частота перевода в ОРИТ у тех, кто принимал аспирин только за 7 дней до госпитализации, или только в первые 24 часа госпитализации, или в оба периода, составили 46,2%, 20,8% и 39,3% соответственно. В результате скорректированный показатель ОР по этим трём периодам времени составил 0,78 (95%, ДИ 0,32-1,95); 0,36 (95%, ДИ 0,15-0,89) и 0,71 (95%, ДИ 0,44-1,16), соответственно.

## Выводы

В многоцентровом групповом исследовании 412 пациентов с COVID-19 применение аспирина показало независимую связь со снижением риска ИВЛ, перевода в ОРИТ и госпитальной летальности. Если принять во внимание возможность избежать ИВЛ у пациентов с COVID-19, эти результаты являются клинически значимыми. С точки зрения механизмов патогенеза, COVID-19 связан с гиперкоагуляцией и легочным микротромбозом, и аспирин может ослабить эти эффекты<sup>11,30</sup>. Аспирин дешев, широкодоступен и имеет хорошо описанный профиль риска. Эти качества в сочетании с нашими экспериментальными данными подтверждают роль аспирина в качестве потенциального вспомогательного терапевтического средства в борьбе с COVID-19.

Тромбофилия и гиперкоагуляция при COVID-19 достаточно хорошо описаны, и проведенное ранее исследование показало, что системная антикоагуляция гепарином может снизить смертность при проведении ИВЛ у пациентов с COVID-19<sup>12</sup>. Аспирин может оказывать аналогичное воздействие благодаря своим антиагрегантным и противовоспалительным свойствам как ингибитор ЦОГ-1, который снижает синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, агрегацию тромбоцитов и тромбообразование<sup>31</sup>. При повреждении легких преимущества аспирина, как полагают, заключаются в уменьшении агрегации тромбоцитов и нейтрофилов в лёгких, снижении воспаления и увеличения образования липоксина, который восстанавливает функцию клеток эндотелия лёгких<sup>21</sup>. Данное защитное воздействие может быть использовано при таком заболевании как COVID-19, при котором склонность к гиперкоагуляции необычайно высока, а дисфункция эндотелиальных клеток обычна.



При заболевании COVID-19 противовоспалительные свойства аспирина могут также способствовать защите лёгких. Аспирин продемонстрировал снижение выработки интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка и макрофагального колониестимулирующего фактора у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а при COVID-19 эти эффекты могут снизить частоту возникновения цитокинового шторма<sup>32,33</sup>. В нашем исследовании у пациентов, принимавших аспирин, исходная концентрация фибриногена в плазме крови была значительно ниже, что можно объяснить влиянием аспирина на ацетилирование фибриногена и ускорение фибринолиза.<sup>34</sup> Аспирин также оказывает ингибирующее действие на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), что снижает выработку ИЛ-6 и С-реактивного белка<sup>32</sup>.

В ряде исследований изучался возможный положительный эффект аспирина в ОРДС. Erlich et al. изучили 161 пациента с риском острого повреждения легких (ОПЛ), 79 из которых при госпитализации получали антиагрегатную терапию<sup>18</sup>. 75 (94,9%) пациентов антиагрегатной группы принимали аспирин. Исследование показало, что антиагрегатная терапия связана со снижением ОПЛ и ОРДС (скорректированный коэффициент риска 0,34, 95%, ДИ 0,13-0,88, P=0,03)<sup>18</sup>. Группа исследователей во главе с доктором Chen изучила 1149 пациентов с высоким риском ОРДС и обнаружила, что прием аспирина до госпитализации связан со снижением частоты ОРДС после корректировки факторов-помех (скорректированное ОШ, отношение шансов 0,66, 95% ДИ 0,46-0,94, p=0,02).<sup>17</sup> Снижение частоты ОРДС сохранялось при обследовании пациентов с сепсисом (скорректированное ОШ 0,61, 95% ДИ 0,41-0,90, p=0,01)<sup>17</sup>. Другое исследование пациентов из группы высокого риска показало, что, хотя аспирин ассоциировался со снижением ОРДС в однофакторном анализе (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,46-0,90, p = 0,01), связь не была статистически значимой в многофакторном анализе (обобщённое ОШ 0,70, 95% ДИ 0,48-1,03, p =0,072)<sup>20</sup>. Мета-анализ этих трех исследований в совокупности показал, что аспирин ассоциировался с общим снижением частоты ОРДС (обобщённое ОШ 0,59, 95% ДИ 0,36-0,98)<sup>21</sup>.

При анализе смертности, как исхода, выявлено, что до поступления в стационар или во время госпитализации применение аспирина у пациентов с ОРДС ассоциируется со снижением смертности в ОРИТ (скорректированное ОШ 0,38, 95%; ДИ 0,15-0,6; p=0,04), но не госпитальной смертности (скорректированное ОШ 0,91, 95% ДИ 0,46-1,78, p=0,78)<sup>16</sup>. В клиническом исследовании по профилактике поражения лёгких с использованием аспирина (LIPS-A) были обследованы 390 пациентов с высоким риском ОРДС. Отобранные случайным образом участники получили аспирин или плацебо, и было установлено, что в течение 7 дней (p=0,53) аспирин не препятствовал развитию ОРДС не улучшал выживаемость в течение 28 дней (p=0,92)<sup>19</sup>. Однако существуют важные различия между нашим исследованием и теми, которые были опубликованы ранее. Наше исследование ограничило набор пациентов только с диагнозом COVID-19, в отличие от других исследований, в которых приняли участие все пациенты с высоким риском ОРДС. В тех случаях, когда сообщалось о факторах исходного риска ОРДС, спектр диагнозов был широким: сепсис, некардиогенный шок, аспирация, панкреатит, пневмония, положительный шоковый индекс и травма<sup>18,19</sup>. Эта неоднородность, возможно, ослабила и исказила эффекты аспирина.

Кроме того, не все причины ОРДС связаны с гиперкоагуляцией, как в случае с COVID-19. В одноцентровом исследовании показано, что инфекция SARS-CoV-2 ассоциировалась с эмболией легких с частотой 20,6%, что в три раза выше, чем у всех пациентов, поступивших в ОРИТ в течение того же интервала времени (20,6% SARS-CoV-2 против 6,1% в контрольной группе, повышение абсолютного риска на 14,4%, 95% ДИ 6,1-22,8). Этот показатель более чем в два раза превышал показатель, наблюдаемый у пациентов с гриппом, поступивших в ОРИТ (20,6% SARS-CoV-2 против 7,5% у больных гриппом, повышение абсолютного риска на 13,1%, 95% – ДИ 1,9-24,3)<sup>35</sup>. Более того, по имеющимся данным, при вскрытии альвеолярные микротромбы присутствуют в 9 раз чаще, чем у больных гриппом<sup>11</sup>. Поскольку гиперкоагуляция широко распространена при COVID-19, эффект аспирина может быть более выраженным у этой категории заболевших; вероятно, поэтому наш анализ статистически смог выявить существенную связь со снижением потребности в ИВЛ, перевода в ОРИТ и госпитальной смертности, в то время как некоторые предыдущие исследования не обнаружили этих преимуществ.

Совершенно очевидно, что COVID-19 системное заболевание, поражающее сосудистую сеть и что SARS-CoV-2 вызывает эндотелиит с вовлечением легочных капилляров<sup>10,36</sup>. Электронная микроскопия и гистологические анализы показали, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиоциты многих органов, вызывая эндотелиит, нарушение микроциркуляции, апоптоз, – в сумме это приводит к воспалению и микротромбозу<sup>36</sup>. Аутопсия умерших от COVID-19 позволила дать полное описание микротромбоза и выявить избыточное количество мегакариоцитов в сердце, лёгких и почках<sup>10,11</sup>. Аспирин как необратимый антиагрегант, возможно, препятствует агрегации производимых этими мегакариоцитами тромбоцитов и последующий микротромбоз<sup>10</sup>

В нашем исследовании мы не наблюдали снижения частоты выраженного тромбоза у «аспириновой» группы, возможно, из-за малого количества описанных случаев в группах или из-за гиподиагностики в отсутствие диагностической визуализации. Важно отметить, что наличие микротромбов не коррелирует с выраженным тромбозом. Диагностирование микротромбоза эффективнее через видеомикроскопию, изображение, полученное методом тёмного поля и спектральную визуализацию<sup>37,38</sup>. Данные неинвазивные методы помогают измерять количество и скорость клеток в капиллярном кровообращении, визуализировать и анализировать качество потока на капиллярном уровне. Однако такие инструменты не всегда доступны и не являются стандартом клинической практики. Хотя снижение микротромбоза является правдоподобным механизмом для объяснения наших выводов, гипотеза о том, что аспирин ингибирует микротромбообразование у пациентов с COVID-19, требует проведения дальнейшего исследования механизмов. В рандомизированном контролируемом испытании (ОР 1.38, 95% ДИ 1.18-1.62,  $p < 0.001$ ) и обзоре статей на основе стандартизованного анализа (ОР 1.43, 95% ДИ 1.30-1.56) установлено, что аспирин увеличивает риск кровотечений<sup>14,15</sup>. В этих крупных исследованиях аспирин назначался для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний без острых заболеваний, что является существенным отличием от больных включенных в данное исследование. В своём анализе мы не отметили увеличения частоты массивных кровотечений у пациентов, принимавших аспирин. Этот факт, возможно, объясняется тем, что у пациентов с COVID-19 часто наблюдались состояние гиперкоагуляции, тромбоцитопения же редка, а риск кровотечений низок (2-3%), даже при системной гепаринизации<sup>12</sup>. Однако аспирин в определённой степени может увеличить риск кровопотерь (в частности, при гастроинтестинальном кровотечении), поэтому необходимо провести серьёзные исследования, чтобы оценить такой риск у больных с COVID-19, получающих аспирин.

Ограничениями нашего исследования являлись его наблюдательный характер и небольшая выборка, что сказалось на возможности обобщать результаты и полностью скорректировать по факторам-помехам. На каждую независимую переменную в модели многофакторной регрессии должно приходиться как минимум 10-20 объектов<sup>39</sup>. Наша модель пропорциональных рисков Кокса состояла из 187 пациентов с ИВЛ и 9 независимых переменных величин. Для этого потребуется минимальный объём выборки из 10-20 объектов на включенную переменную, но далёкую от идеального размера в 40 объектов на переменную, что необходимо для выполнения принципа простоты (Principle of Parsimony)<sup>39</sup>. Однако включённые нами факторы-помехи являются специфичными по их ассоциации с воздействием и исходом.<sup>28</sup> Более того, пациенты «аспириновой» группы могли получать различное лечение из-за сопутствующих заболеваний, что могло внести ошибку в анализ данных. Также мы не учитывали медикаменты, ассоциированные с гиперкоагуляцией, такие как оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию, различия в их приёме могли исказить наши результаты. Обследование на наличие тромботических осложнений производилось по назначению лечащего врача, что в свою очередь могло внести дополнительные ошибки и исказить частоту обнаружения оных осложнений. В заключение: не у всех пациентов были проверены маркеры воспаления, что тоже могло исказить результаты. Подводя итоги нашего исследования, можно предположить, что аспирин, возможно, благоприятно действует на пациентов с COVID-19. С точки зрения механизма действия наши данные вполне правдоподобны, учитывая, что аспирин обладает необратимым антиагрегантным действием, а у пациентов с COVID-19 часто наблюдается гиперкоагуляция. Поскольку аспирин широкодоступен в мире, и его эффекты при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях подробно изучены, а профиль безопасности хорошо описан, результаты нашей работы вызывают интерес. Предварительный характер нашего исследования характер нашего исследования,

подвигающий к созданию гипотез, создает основу для масштабного изучения, необходимого для подтверждения наших выводов и оценки выявленной причинно-следственной связи. До проведения РКИ, настоятельно рекомендуется проявлять сдержанный оптимизм и обдуманно соизмерять известные риски аспирина с его потенциальной пользой для пациентов с COVID-19.

## Библиография

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2020. Accessed 06-Aug, 2020.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
4. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148-150.
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424.
6. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020.
7. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. 2020.
8. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020.
9. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020.
10. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020 (Epub ahead of print).
11. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
12. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020.
13. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):804-813.
14. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277-287.
15. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-1518.
16. Boyle AJ, Di Gangi S, Hamid UI, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Crit Care*. 2015;19:109.
17. Chen W, Janz DR, Bastarache JA, et al. Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients: a propensity-adjusted analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(4):801-807.
18. Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, Gajic O, Kor DJ. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest*. 2011;139(2):289-295.

19. Kor DJ, Carter RE, Park PK, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2406-2414.
20. Kor DJ, Erlich J, Gong MN, et al. Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: results of a multicenter international observational study of at-risk patients. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2393-2400.
21. Panka BA, de Grooth HJ, Spoelstra-de Man AM, Looney MR, Tuinman PR. Prevention or Treatment of Ards With Aspirin: A Review of Preclinical Models and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Shock*. 2017;47(1):13-21.
22. Bowman L, Mafham M, Stevens W, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018;198:135-144.
23. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-1046.
24. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381.
25. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e89S-e119S.
26. VanderWeele TJ, Shpitser I. On the definition of a confounder. *Ann Stat*. 2013;41(1):196-220.
27. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):211-219.
28. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020.
29. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):268-274.
30. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020.
31. Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):619-633.
32. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100(8):793-798.
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
34. Bjornsson TD, Schneider DE, Berger H, Jr. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;250(1):154-161.
35. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186.
36. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
37. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1):88-98, 98 e81-82.
38. Arnold RC, Parrillo JE, Phillip Dellinger R, et al. Point-of-care assessment of microvascular blood flow in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1761-1766.
39. Vetter TR, Schober P. Regression: The Apple Does Not Fall Far From the Tree. *Anesth Analg*. 2018;127(1):277-283.

**Таблица 1. Получения аспирина и демографические характеристики при госпитализации**

Переменная величина	Не принимавшие аспирин (N=314)	Принимавшие аспирин (N=98)	p*
<b>Демографические показатели</b>			
Возраст, лет	52 (37-65)	61 (55-72)	<0.001
Мужчины	183 (58.3)	61 (62.2)	0.49
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30.6 (26.5-35.9)	28.4 (25.5-33.6)	0.16
Раса			0.05
Негроидная	172 (54.8)	54 (55.1)	
Монголоидная	10 (3.2)	7 (7.1)	
Европеоидная	66 (21)	26 (26.5)	
Испанского или латино-американского происхождения	66 (21)	11 (11.2)	
Другое	0 (0.0)	0 (0.0)	
<b>Сопутствующие заболевания и лечение</b>			
Гипертензия	165 (52.5)	77 (78.6)	<0.001
Сахарный диабет	91 (29)	54 (55.1)	<0.001
Коронарная недостаточность	18 (5.7)	34 (34.7)	<0.001
Почечная недостаточность	39 (12.4)	31 (31.6)	<0.001
Печеночная недостаточность	21 (6.7)	13 (13.3)	0.04
Бета-блокатор амбулаторно	53 (16.9)	34 (34.7)	<0.001
Аспирин в течение 7 дней после госпитализации	0 (0)	74 (75.5)	
Доза, мг	0 (0-0)	81 (81-81)	
Приём аспирина в стационаре	0 (0)	85 (86.7)	
Доза, мг	0 (0-0)	81 (81-81)	
Дни от поступления в больницу до начала приёма	0 (0-0)	0 (0-1)	
Продолжительность лечения, дни	0 (0-0)	6 (3-12)	
<b>Состояние пациента при поступлении в больницу</b>			
Систолическое артериальное давление, мм/рт. ст.	126 (113-142)	130 (115-150)	0.14
Диастолическое артериальное давление, мм/рт. ст.	73 (62-85)	74 (62-84)	0.70
Частота сердечных сокращений, ЧСС, ударов в минуту	92 (81-106)	87 (77-102)	0.04
Частота дыхательных движений	20 (18-24)	20 (18-25)	0.89
SpO <sub>2</sub> , %	96 (94-98)	97 (94-99)	0.10
Температура, °C	37.2 (36.8-37.9)	37.1 (36.7-37.7)	0.53
<b>Прогностические шкалы</b>			
Динамическая оценка органной недостаточности (быстрая) qSOFA при госпитализации	1 (0-1)	1 (0-1)	0.28
Динамическая оценка органной недостаточности (быстрая) qSOFA при переводе в ОРИТ	2 (1-2)	2 (1-2)	0.98
Показатель по SOFA при переводе в ОРИТ	7 (3-9)	6 (3-9)	0.56
Оценки острых и хронических функциональных изменений APACHE II при переводе в ОРИТ	15 (10-21)	18 (14-25)	0.03
<b>Кислородная поддержка при госпитализации</b>			



Вид подачи кислорода			0.005
Атмосферный воздух	142 (45.2)	52 (53.1)	
Стандартная назальная канюля	72 (22.9)	32 (32.7)	
Высокопоточная назальная канюля	24 (7.6)	4 (4.1)	
Кислородная маска без ребризера	19 (6.1)	3 (3.1)	
Режим постоянного положительного давления в дыхательных путях	0 (0.0)	0 (0.0)	
Режим двухуровневого положительного давления на выдохе	0 (0.0)	1 (1.0)	
Интубационная трубка	57 (18.2)	6 (6.1)	
<b>Первичные данные лабораторных анализов</b>			
БКТ (белые кровяные тельца), К/мкл	7.1 (5.3-10.8)	7.5 (5.3-10)	0.21
Лимфоциты, К/мкл	1.1 (0.8-1.7)	1.1 (0.7-1.7)	0.44
Гемоглобин, г/дл	12.7 (11.3-14.1)	12.3 (10.1-13.5)	0.01
Тромбоциты, К/мкл	209 (159-286)	191 (137-267)	0.17
МНО - международное нормализованное отношение	1.1 (1-1.2)	1.1 (1-1.3)	0.90
Протромбиновое время, с	14 (13-16)	14 (13-15)	0.73
Частичное протромбиновое время, с	31 (28-36)	31 (28-36)	0.07
Ферритин, нг/мл	457 (178-1047)	398 (150-1078)	0.76
Интерлейкин-6, пг/мл	30.3 (7.1-159)	23.1 (5-84)	0.48
С-реактивный белок	15 (5-35)	6 (3-19)	0.62
Д-димер, нг/мл	1370 (700-3480)	1340 (890-3180)	0.94
Тропонин, нг/мл	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.02-0.13)	0.72
Фибриноген, нг/мл	635 (448-763)	524 (461-630)	0.009
Лактат, ммоль/л	1.7 (1.3-2.5)	1.7 (1.1-2.9)	0.05
<b>Получение иной терапии</b>			
Азитромицин	143 (45.5)	40 (40.8)	0.41
Реконвалесцентная плазма	22 (7)	8 (8.2)	0.70
Дексаметазон	18 (6.7)	3 (3.7)	0.32
Терапевтический гепарин	77 (24.5)	27 (27.6)	0.55
Гидроксихлорохин	101 (32.2)	28 (28.6)	0.50
Ремдесивир	37 (11.8)	12 (12.2)	0.90
Тоцилизумаб	35 (11.1)	10 (10.2)	0.79
<b>Результаты</b>			
Обильное кровотечение	24 (7.6)	6 (6.1)	0.61
Выраженный тромбоз	28 (8.9)	8 (8.2)	0.82
Продолжительность госпитализации, дни	8 (3-19)	9 (5-17)	0.91
ИВЛ	152 (48.4)	35 (35.7)	0.03
Перевод в ОРИТ	160 (51.0)	38 (38.8)	0.04
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дни	13 (6-23)	17 (7-29)	0.25
Госпитальная летальность	73 (23.2)	26 (26.5)	0.51

p\* – p-уровень значимости

\* Категориальные переменные представлены в числовом виде (проценты). Непрерывные переменные представляются в виде медианы (межквартильный диапазон). Тест Хи-квадрат/на критерий согласия для качественных переменных, Тест на критерий Манна-Уитни-Уилкоксона для непрерывных переменных, парное сравнение между аспириновой и неаспириновой группой.

Не для всех пациентов имеются данные по всем маркерам воспаления (ферритин, 357/412 пациентов; ИЛ-6, 148/412; С-реактивный белок, 353/412; Д-димер, 355/412; фибриноген, 214/412).



**Сокращения:**

ИМТ = индекс массы тела,

АД = артериальное давление,

ЧСС = частота сердечных сокращений,

bpm = количество ударов в минуту,

SpO<sub>2</sub> = Уровень насыщения кислородом капиллярной крови, сатурация %

WBC = лейкоциты,

NR = международное нормализованное отношение

PT = протромбиновое время,

PTT = частичное тромбопластиновое время,

qSOFA = быстрая последовательная оценка отказа органов,

SOFA = последовательная оценка отказа органов,

APACHE = Оценка острых и хронических функциональных изменений APACHE

ICU = ОРИТ, отделение интенсивной терапии,

LPM = литры в минуту,

RBC = красные кровяные тельца,

GI = желудочно-кишечный.

**Таблица 2: Модель пропорциональных рисков Кокса**

Переменная величина	B	Скорректи-ое ОР	P
<b>ИВЛ</b>			
Возраст (лет)	0.01	1.01 (1.00-1.03)	0.02
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0.02	1.02 (1.01-1.04)	0.001
Этническая принадлежность			<0.001
Негроидная	-0.34	0.71 (0.48-1.06)	0.10
Монголоидная	0.34	1.41 (0.65-3.06)	0.38
Испанского или латино-американского происхождения	0.57	1.77 (1.11-2.85)	0.02
Гипертензия	0.21	1.23 (0.82-1.83)	0.31
Сахарный диабет	0.14	1.14 (0.80-1.65)	0.47
Коронарная недостаточность	0.19	1.21 (0.72-2.02)	0.47
Бета-блокатор амбулаторно	-0.33	0.72 (0.45-1.14)	0.16
Почечная недостаточность	-0.30	0.74 (0.45-1.21)	0.23
Прием аспирина	-0.58	0.56 (0.37-0.85)	0.007
<b>Перевод в ОРИТ</b>			
Возраст (лет)	0.01	1.01 (1.00-1.02)	0.07
Пол	-0.35	0.70 (0.52-0.95)	0.02
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0.02	1.02 (1.01-1.03)	0.002
Этническая принадлежность			
Негроидная	-0.35	0.71 (0.48-1.03)	0.07
Монголоидная	0.03	1.03 (0.48-2.22)	0.94
Испанского или латино-американского происхождения	0.48	1.62 (1.06-2.49)	0.03
Гипертензия	0.16	1.17 (0.82-1.68)	0.39
Сахарный диабет	0.30	1.34 (0.97-1.87)	0.08
Коронарная недостаточность	0.02	1.02 (0.62-1.66)	0.95
Почечная недостаточность	-0.45	0.64 (0.40-1.01)	0.06
Печеночная недостаточность	-0.50	0.6 (0.32-1.13)	0.11
Прием аспирина	-0.57	0.57 (0.38-0.85)	0.005
<b>Госпитальная летальность</b>			
Возраст (лет)	0.04	1.04 (1.02-1.06)	0.000
Пол	-0.41	0.66 (0.42-1.05)	0.08
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0.02	1.02 (1.01-1.04)	0.004
Этническая принадлежность			0.02
Негроидная	0.73	2.07 (1.13-3.81)	0.02
Монголоидная	1.44	4.24 (1.62-11.08)	0.003
Испанского или латино-американского происхождения	0.79	2.2 (1.07-4.54)	0.03
Гипертензия	-0.18	0.84 (0.46-1.53)	0.57
Сахарный диабет	0.23	1.26 (0.80-2.0)	0.32
Коронарная недостаточность	0.65	1.91 (1.06-3.42)	0.03
Бета-блокатор амбулаторно	0.73	2.07 (1.22-3.52)	0.007
Почечная недостаточность	0.44	1.55 (0.90-2.66)	0.12
Прием аспирина	-0.64	0.53 (0.31-0.90)	0.02

После контроля демографических показателей и сопутствующих заболеваний был проведён анализ на основе модели пропорциональных рисков Кокса с тем, чтобы изучить влияние применения аспирина на частоту ИВЛ, перевод в ОРИТ и госпитальную смертность. Для сравнения групп по этническому происхождению за основу была взята европеоидная категория. Для сопоставления групп по половому признаку референсной стала категория мужчин. Скорректированные отношения рисков показаны с доверительным интервалом 95%. Пациенты с отрицательным временем (до) события (т.е. у которых проводили ИВЛ до госпитализации) были исключены из анализа по данному конкретному параметру. После исключения случаев с отрицательным временем, в моделях пропорционального риска Кокса было 385, 409 и 410 случаев для ИВЛ, перевода в ОРИТ и госпитальной смертности, соответственно.

Сокращения: ОР = отношение рисков, ИМТ = индекс массы тела, гипертония, сахарный диабет, КН = Коронарная недостаточность

### **Условные обозначения к рисункам**

#### **Рисунок 1. Лесовидная диаграмма заданных относительных рисков (ОР) по использованию аспирина.**

Составлен график с 95% доверительными интервалами по заданным отношениям риска.

Сокращения: ОРИТ – отделение интенсивной терапии, ОР – отношение рисков,

ДИ – доверительный интервал.

#### **Рисунок 2. Функция выживаемости для госпитальной летальности.**

По приёму аспирина пациенты поделены на страты. Пациенты, выписанные во время исследования, сгруппированы справа. Получение аспирина было ассоциировано с уменьшением риска в госпитальной летальности (скорректированное ОР = 0.53, 95%, ДИ 0.31-0.90,  $p=0.02$ ).

Сокращения: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1

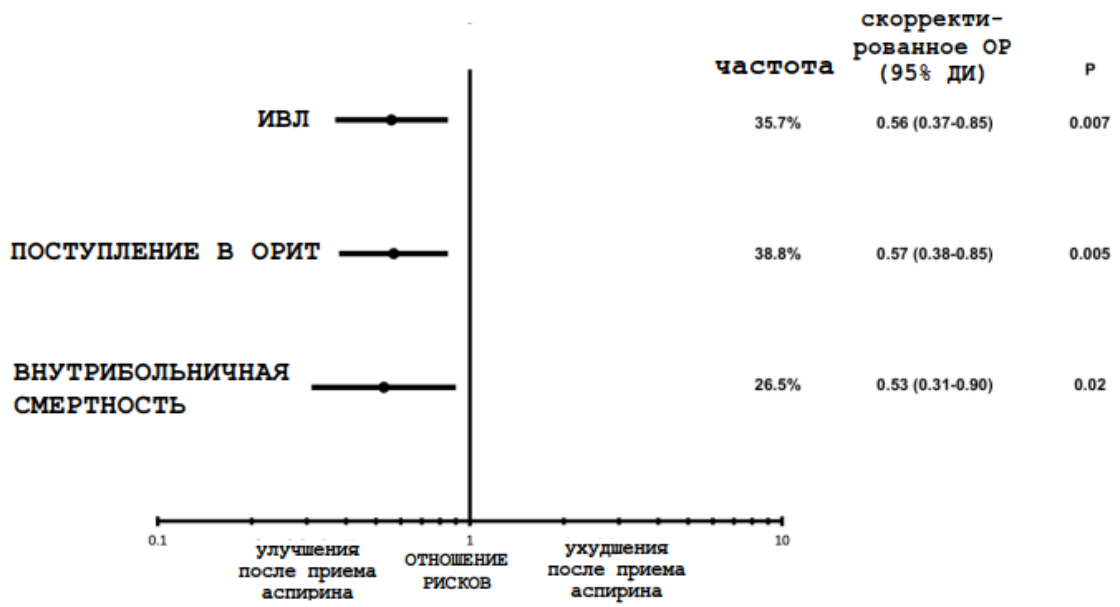


Рисунок 2

