

УДК 616.988-06-084:615.273.52

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024124627-642>

Антикоагулянтная профилактика у пациентов с коронавирусной инфекцией

А. Б. Агапов^{1, 2}✉, Р. Е. Калинин¹, Н. Д. Мжаванадзе¹, В. О. Поваров¹, А. А. Никифоров¹, С. В. Снегур², И. А. Сучков¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

² Областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Агапов Андрей Борисович, agapchik2008@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. Антикоагулянтная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) обязательна для госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией, если нет противопоказаний. В различных клинических исследованиях сообщалось о высокой частоте тромботических осложнений среди пациентов с COVID-19, несмотря на применение антикоагулянтной терапии (АКТ). Именно поэтому, использование более высоких доз антикоагулянтов для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 с дополнительными факторами риска отмечалось руководствами нескольких научных обществ. Последующие ретроспективные исследования показали противоречивые результаты относительно эффективности и безопасности профилактических доз.

В настоящее время имеются профилактическая, промежуточная и лечебная дозы антикоагулянтной терапии. Особый интерес представляет выбор варианта антикоагулянта. В настоящее время в распоряжении клинициста имеются низкомолекулярный гепарин (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Еще до пандемии коронавирусной инфекции отмечено, что гепарины обладают также неантикоагулянтными свойствами, что может благоприятно повлиять на исход COVID-19. Эта гипотеза послужила основанием для разработки многочисленных рандомизированных клинических исследований для сравнения видов АКТ и поиска альтернативных фармакологических вариантов профилактики ВТЭО у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Заключение. В статье представлен обзор литературы на основании анализа актуальных российских и зарубежных научных исследований, посвященных изучению различных доз, видов антикоагулянтной профилактики тромботических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, и их влияния на частоту венозных тромбозов, кровотечений и летальность. Также приведены данные альтернативных фармакологических вариантов профилактики венозных тромботических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция; венозные тромбоэмболические осложнения; кровотечения; антикоагулянтная терапия; антитромбоцитарная терапия*

Для цитирования:

Агапов А. Б., Калинин Р. Е., Мжаванадзе Н. Д., Поваров В. О., Никифоров А. А., Снегур С. В., Сучков И. А. Антикоагулянтная профилактика у пациентов с коронавирусной инфекцией // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 4. С. 627–642. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024124627-642>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2024124627-642>

Anticoagulation Prophylaxis in Patients with Coronavirus Infection

Andrey B. Agapov^{1,2}✉, Roman E. Kalinin¹, Nina D. Mzhavanadze¹, Vladislav O. Povarov¹, Aleksandr A. Nikiforov¹, Svetlana V. Snegur², Igor' A. Suchkov¹

¹ Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

² Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Andrey B. Agapov, agapchik2008@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anticoagulation prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) is obligatory for hospitalized patients with coronavirus infection, unless contraindicated. Various clinical studies reported a high incidence of thrombotic complications in patients with COVID-19 despite application of anticoagulant therapy (ACT). Therefore, the guidelines from several scientific societies recommend the use of higher doses of anticoagulants for the prevention of VTE in patients with COVID-19 with additional risk factors. Subsequent retrospective studies showed contradictory results in terms of efficiency and safety of prophylactic doses.

Currently, there exist prophylactic, intermediate and therapeutic doses of anticoagulant therapy. Of special interest is the choice of an anticoagulant. Today, a clinician may choose from low molecular weight heparin (LMWH), non-fractionated heparin (NFH) and direct oral anticoagulants (DOACs). Even before the coronavirus pandemic it was noted that heparins also have anticoagulant properties, which can favorably affect the outcome of COVID-19. This hypothesis served as the basis for numerous randomized clinical trials to compare various types of ACT and search for effective pharmacological alternatives for VTE prophylaxis in patients with coronavirus infection.

CONCLUSION: The article presents a literature review based on the analysis of current Russian and foreign scientific works on investigation of various doses, kinds of anticoagulant prophylaxis of thrombotic complications in patients with coronavirus infection, and their effect on the incidence of venous thrombosis, bleeding and mortality. It also provides data on alternative pharmacological variants for prevention of venous thrombotic complications in patients with coronavirus infection.

Keywords: *coronavirus infection; venous thromboembolic complications; bleeding; anticoagulant therapy; antiplatelet therapy*

For citation:

Agapov A. B., Kalinin R. E., Mzhavanadze N. D., Povarov V. O., Nikiforov A. A., Snegur S. V., Suchkov I. A. Anticoagulation Prophylaxis in Patients with Coronavirus Infection. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(4):627–642. <https://doi.org/10.23888/HMJ2024124627-642>.

Введение

Коронавирусная инфекция (КИ), вызванная коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), стала всемирной пандемией с высокой частотой летальных исходов, которая изменила привычную жизнь населения, а также оказала глубокое влияние на медицину, культуру и мировую экономику. Клиническая картина тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью является основным признаком заболевания, однако первые исследования показали, что высокий уровень Д-димера в крови связан с высокой частотой летальных исходов, что указывает на коагулопатию у пациентов с КИ [1]. Обширный внутрилегочный микротромбоз является уникальным признаком КИ [2]. Также в зоне микротромбоза легочных артерий наблюдалось повреждение эндотелия и наличие внутриклеточных вирусных частиц, что указывает на взаимосвязь дисфункции эндотелия и воспаления, как причины первичного тромбоза легочных артерий [3].

У пациентов с КИ процесс гиперкоагуляции протекает совместно с «цитокиновым штормом», синдромом активации макрофагов, дисфункцией эндотелия, что в совокупности описано в литературе как «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [4]. При КИ присоединяются новые факторы риска тромбоза: дыхательная недостаточность, гипертермия, гиподинамия, обусловленная постельным режимом для инсуффляции кислорода, а при ухудшении состояния, возможен перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и подключение к аппаратам искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5].

По данным мировой литературы у пациентов с КИ, общая частота развития ВТЭО составляет 21% случаев, тромбоз глубоких вен (ТГВ) — 20% случаев, тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 13% случаев, при этом частота данных осложнений увеличивается у пациентов в ОРИТ до 31%, 28%, 19% соответственно [6]. Высокий уровень ВТЭО, заставил некоторых исследователей рекомендовать эмпирическое увеличение доз антикоагулянт-

тов, используемых для профилактики у пациентов с КИ [7]. Однако в литературе имеются данные, которые указывают на то, что применение лечебных доз у тяжелых пациентов с КИ не приносит пользу и не снижает летальность, а утяжеляет состояние усилением кровотечений [8]. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» разделяют дозировки антикоагулянтов на низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ) и прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) на профилактические, промежуточные и лечебные дозы [9]. Поэтому очень важным является разбор эффективности и безопасности применения различных доз и видов антикоагулянтной терапии (АКТ) с позиции частоты развития тромботических и геморрагических осложнений, опираясь на данные мировых клинических исследований.

Цель. Оценить данные мировых клинических исследований по частоте развития ВТЭО и кровотечений при использовании различных видов и дозировок антикоагулянтной терапии у пациентов с различной степенью тяжести КИ.

Материалы и методы

В базе медицинских данных PubMed, в расширенном поиске, был создан запрос «anticoagulant therapy in patients with Covid 19 and (venous thrombosis or bleeding)», в результате которого была найдена 371 статья с 2020 по 2024 гг. Среди данных статей проанализировано 137 публикаций, которые затрагивают тему ВТЭО и кровотечений у пациентов с КИ. Особый акцент поставлен на мировые клинические исследования сравнения различной дозы и видов АКТ, и ее влияние на частоту развития тромбозов и кровотечений. Также приведены данные исследований, касающихся альтернативных фармакологических вариантов профилактики ВТЭО. При создании данного обзора использовано 51 источник литературы, касающихся антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов с КИ.

Результаты

Пандемия COVID-19 предоставила научному сообществу возможность изучения новых вариантов лабораторной диагностики тромбозов и кровотечений при применении АКТ. Уже при первых результатах лечения КИ в литературе широко освещалось высокая частота тромботических осложнений среди пациентов с COVID-19, несмотря на применение антикоагулянтов. Поэтому особенно актуальным было выявление лабораторных показателей, которые могут стать сигналами для возникновения ВТЭО. Al-Samkari H., и др. (2020) (табл. 1) провели многоцентровое ретроспективное исследование у 400 госпитализированных пациентов с COVID-19, из них 144 пациента были в критическом состоянии, получавших стандартные дозы профилактических антикоагулянтов [10]. Частота ВТЭО составила 9,5% случаев (95% ДИ 6,8–12,8), а частота кровотечений 4,8% случаев (95% ДИ 2,9–7,3). Повышенный уровень D-димера при первоначальном проявлении был предиктором осложнений, связанных тромбозом (D-димер > 2500 нг/мл, ОШ 6,79 [95% ДИ 2,39–19,30]), кровотечением (ОШ 3,56 [95% ДИ 1,01–12,66]). Авторы отметили, что СОЭ, СРБ, фибриноген, ферритин и прокальцитонин были выше у пациентов с тромботическими осложнениями, чем у пациентов без них. Итальянское исследование FONDENOXAVID (2021) еще раз подтвердило данный феномен тем, что что противовоспалительный эффект фондапаринукса и эноксапарина после 3 недель профилактического лечения был одинаковым при учете уровня фибриногена и D-димера [11]. Кроме того, уровень С-реактивного белка снизился у пациентов, получавших эноксапарин и фондапаринукс, хотя снижение в группе, получавшей фондапаринукс, оказалось более значительным. Таким образом, повышение уровня коагуляционных и воспалительных лабораторных показателей, таких как СРБ, СОЭ, D-димер, фибриноген, которые совместно являются предикторами тромбоза, становится визитной карточкой COVID-19.

Пациенты с тяжелой степенью КИ, сталкиваются с повышенным риском тромбоза, несмотря на стандартную тромбопрофилактику [12]. Это поднимает важный клинический вопрос о том, может ли антикоагуляция в терапевтических дозах снизить риск тромбообразования без существенного увеличения риска серьезных кровотечений. Во всем мире было начато более 20 исследований, сравнивающих антикоагулянтную терапию в усиленных дозах или лечение в терапевтических дозах со стандартными протоколами АКТ.

В многоцентровом РКИ НЕР-COVID были задействованы пациенты с COVID-19, которые были рандомизированы на стандартные профилактические дозы НМГ или НФГ в сравнении с эноксапарином в терапевтических дозах [13]. Исследование НЕР-COVID показало снижение тромбоэмболии и смертности от применения НМГ в терапевтических дозах у пациентов с высоким уровнем D-димера. В РКИ отмечено, что положительного эффекта от применения лечебной дозы АКТ не выявлено у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии. Это может указывать на то, что лечебный эффект гепаринов может быть положительным на ранних стадиях заболевания для предотвращения как макрососудистого, так и микрососудистого тромбоза, до того, как возникнет необратимое гипервоспалительное состояние и цитокиновый шторм, вызывающий тромбообразование [14].

По результатам масштабного мультиплатформенного исследования АТТАСС, АСТIV-4а и REMAP-CAP (2021), в котором применение терапевтических доз НМГ, у пациентов, находящихся в ОРИТ, не снижало общую летальность [15]. Однако, у пациентов в стабильном состоянии, напротив АКТ в терапевтических дозах увеличила количество дней без ИВЛ по сравнению с обычной тромбопрофилактикой и составила 98,6% (ОШ 1,27 [95% ДИ 1,03–1,58]). АКТ в терапевтических дозах была полезной независимо от исходного уровня D-димера пациента. Таким образом, лечебная доза АКТ, не была эффективной у тяжелых пациентов, но имела преимущество у стабильных больных.

Таблица 1. Частота тромботических осложнений и кровотечений при использовании парентеральных антикоагулянтов у пациентов с COVID-19

| Исследование | Al-Samkari H. [10] | Spyropoulos A. C. [13] | Lawler P. R. [15] | Cosmi B. [19] | Sholzberg M. [22] | Cardillo G. [11] | Sadeghipour P. [17] | Perepu U. S. [18] |
|---------------------------|--|---|--|---|---|---|--|--|
| Страна | США | США | США, Канада, Соединенное Королевство, Бразилия, Мексика, Непал, Австралия, Нидерланды, Испания | Италия | Бразилия, Канада, Ирландия, Саудовская Аравия, ОАЭ, США | Италия | Иран | США |
| Вид исследования/название | Многоцентровое ретроспективное исследование | Многоцентровое рандомизированное исследование HER-COVID | Мультиплатформенное, рандомизированное исследование (ATTACC + ACTIV-4a+ REMAP-CAP) | Нерандомизированное параллельное исследование INHIXACOV19 | Рандомизированное контролируемое адаптивное открытое исследование RAPID COVID | Ретроспективное исследование FONDENOXAVID | Многоцентровое рандомизированное исследование INSPIRATION | Проспективное рандомизированное интервенционное исследование |
| Количество пациентов | 400 | 257 | 2244 | 305 | 465 | 100 | 562 | 176 |
| Тяжесть COVID-19 | Без ОРИТ | Без ОРИТ | Без ОРИТ | Без ОРИТ | Без ОРИТ | Без ОРИТ | ОРИТ | ОРИТ |
| Вид и доза АКТ | ПД НМГ против ПД НФГ | ПД НМГ (НФГ) против ЛД НМГ (НФГ) | ПД НМГ (НФГ) против ЛД НМГ (НФГ) | ПД НМГ против промежуточная НМГ | ПД НМГ (НФГ) против ЛД НМГ (НФГ) | ПД НМГ/ЛД фондапаринукс | ПД НМГ/промежуточной НМГ | ПД НМГ/промежуточной НМГ |
| Частота ВТЭО | 9,5% (95% ДИ 6,8–12,8) | 28,2% против 11,7% ОШ 0,68 (95% ДИ 0,49–0,96), p = 0,03 | 9,9% против 8,0% ОШ 0,75 (95% ДИ 0,53–0,98) | 2,2% против 0,0%, p = 0,31 | 2,5% против 0,9% ОШ 0,34 (ДИ 95% 0,07–1,71), p = 0,19 | ТГВ: 8% против 5%, p = 0,76 ТЭЛА: 6% против 0%, p = 0,12 | 44,1% против 45,7% ОШ 1,06 (95% ДИ 0,76–1,48), p = 0,70 | 7% против 8% ОШ 1,79 (95% ДИ 0,51–6,25), p > 0,99 |
| Частота кровотечений | 5,6% (95% ДИ 2,4–10,7) | 1,6% против 4,7% ОР 2,88 (95% ДИ 0,59–14,02), p = 0,17 | 0,9% против 1,9% ОШ 1,80 (95% ДИ 0,90–3,74) | 0,5% против 5,4%, p = 0,02 | 1,7% против 0,9% ОШ 0,52 (95% ДИ 0,09–2,85), p = 0,69 | Н/Д | 1,4% против 2,5% ОШ 1,83 (односторонний 97,5% ДИ 0,00–5,93) | 2% против 2% ОШ 0,99 (95% ДИ 0,14–7,14), p > 0,99 |
| ИВЛ | Н/Д | 13,9% против 17,4% ОР 0,80 (95% ДИ 0,45–1,45), p = 0,46 | 12,1% против 10,9% ОШ 0,82 (95% ДИ 0,63–1,07), p > 0,05 | 8,9% против 13,3%, p = 0,48 | 6,8% против 4,8% ОШ 0,70 (ДИ 95% от 0,32 до 1,55) P=0,38 | Н/Д | Медиана количества дней без ИВЛ (30 [3-30] дней против 30 [1-30] дней; p= 0,50 | Достоверных отличий нет: 63% против 61%, p > 0,05 |
| Летальность | 2 (0,8%) не в критическом состоянии; 27 (18,75%) в критическом состоянии | 25,0% против 19,4% ОР 0,78 (95% ДИ 0,49–1,23), p = 0,28 | 9,9% против 8% ОШ 0,72 (95% ДИ 0,53–0,98), p > 0,05 | 1,1% против 3,4%, p = 0,37 | 21,9% против 16,2% ОШ 0,69 (95% ДИ 0,43–1,10), p = 0,12 | 9% против 10%, p = 0,82 | 40,9% против 43,1% ОШ 1,09 (95% ДИ 0,78–1,53), p = 0,50 | 21% против 15% ОШ 0,66 (95% ДИ 0,30–1,45), p = 0,31 |

Примечания: КИ — коронавирусная инфекция, ПД — профилактическая доза, ЛД — лечебная доза, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, Н/Д — нет данных, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ОР — отношение риска, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, IRR — коэффициент частоты возникновения

Поскольку инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вызывает нарушение регуляции воспалительной реакции, которая может привести к активации свертывания крови и потенциально способствовать органной недостаточности, гепарины могут уменьшить использование органной поддержки за счет неантикоагулянтных свойств: антитромботических, противовоспалительных и, возможно, противовирусных свойств [16].

По результатам исследования INSPIRATION (2021) среди пациентов, поступивших в ОРИТ, антикоагулянты в промежуточных дозах по сравнению со стандартными профилактическими дозами не привели к существенной разнице в частоте ВТЭО или смертности в течение 30 дней [17]. Sadeghipour P., и др. (2021) указывают на то, что неоправданно рутинное применение антикоагулянтов в промежуточных дозах у пациентов, поступивших в ОРИТ с COVID-19. Эти исследования еще раз подтверждают то, что гепарин в терапевтических дозах не может влиять на каскад воспаления, тромбоза у пациентов с прогрессирующим заболеванием. Поэтому назначение АКТ на ранних стадиях КИ способствует положительному терапевтическому эффекту от лечения в целом. Полученные результаты также согласуются с исследованием Pegeru U. S., и др. (2021), которые отметили, что стандартная профилактическая доза и промежуточная доза эноксапарина существенно не различались в предотвращении смерти или тромбоза через 30 дней [18].

В поддержку этому приведены данные Cosmi B., и др. (2023), которые также провели сравнение промежуточной и профилактических доз АКТ в исследовании INHIXACOV19 (2023) [19]. По результатам РКИ промежуточная доза гепарина безопасна и потенциально оказывает положительное влияние на клиническое течение COVID-19 у пациентов, не находящихся в критическом состоянии.

При исследованиях КИ нельзя не отметить и противоречивые данные, когда лечебная доза АКТ даже не имела преимущества. К примеру, особенностью иссле-

дования ACTION COVID-19 (2021), является исследование ПОАК (ривароксабан), или НМГ/НФГ в лечебной дозе против стандартной профилактической АКТ [20]. По результатам РКИ у пациентов, с повышенной концентрацией Д-димера, терапевтическая антикоагуляция ривароксабаном или эноксапарином не улучшала клинические исходы и усиливала кровотечение по сравнению с профилактической антикоагулянтной терапией.

Исследование BEMICOP (2022), в котором у пациентов, госпитализированных с нетяжелой пневмонией, но повышенным уровнем D-димера, применение короткого курса бемипарина в терапевтических дозах, также не улучшило клинических исходов заболевания по сравнению со стандартными профилактическими дозами [21]. Первичный результат эффективности (летальность, перевод в ОРИТ, развитие ВТЭО) имел место у 7 пациентов (22%) в группе терапевтической дозы и у 6 пациентов (18%) в группе профилактической дозы (разница в абсолютном риске 3,6% [95% ДИ 16–24]; ОШ 1,26 [95% ДИ 0,37–4,26]; $p = 0,95$).

Сравнение терапевтической дозы гепарина по сравнению с профилактической у пациентов со средней тяжестью КИ отражены в исследовании RAPID COVID (2021) [22]. По результатам исследования, терапевтическая доза гепарина не была достоверно связана со снижением смертности, возникновения ВТЭО и перевода пациента на ИВЛ, но вероятность смерти через 28 дней была снижена. Однако при использовании терапевтической дозы гепарина отмечено значительное снижение вероятности смерти от всех причин при низком риске крупных кровотечений. Таким образом, в сочетании с опубликованным выше мультиплатформенным исследованием АТТАСС, АСТIV-4а и REMAP-CAP, исследование предполагает, что терапевтический гепарин полезен у пациентов с средней тяжести, поступивших в больничные палаты.

Появление ПОАК в профилактике и лечении ВТЭО, стало значимым событием во многих сферах медицины, и лечение пациентов с КИ не стало исключением (табл.

2). Оценка эффективности ПОАК у больных с КИ проводилась в исследовании FREEDOM COVID (2023), где пациенты были рандомизированы на эноксапарин в профилактической дозе ($n = 1141$), эноксапарин в терапевтической дозе ($n = 1136$) или апиксабан в терапевтической дозе ($n = 1121$) [23]. За 30-дневный срок ВТОЭ выявлено у 13,2% пациентов в группе профилактических доз и у 11,3% пациентов в группах комбинированных терапевтических доз (ОР 0,85 [95% ДИ 0,69–1,04]; $p = 0,11$).

В исследовании COVID-PREVENT (2023), проводилось сравнение лечебной дозы ривароксабана и профилактической дозы НФГ в течение не менее 7 дней с последующей профилактической АКГ ривароксабаном у пациентов с тяжелой степенью КИ [24]. По результатам исследования частота ВТОЭ составила 10,9% случаев в группе ривароксабана и у 21,4% в группе НФГ (ОР 0,5 [95% ДИ 0,15–1,67]; $p = 0,264$). Терапевтическая антикоагуляция ривароксабаном по сравнению с профилактической антикоагулянтной терапией гепарином не улучшила показатели клинического исхода у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

Kumar D., и др. (2022) отметили, что применение ривароксабана превосходило применение эноксапарина в профилактическом лечении коагулопатии, связанной с инфекцией SARS CoV-2 легкой и умеренной степени тяжести [25]. Первичный результат эффективности (частота ВТОЭ) имел место в 3,5% случаев в группе ривароксабана по сравнению с 14,2% случаев в группе эноксапарина, при коэффициенте риска 0,207 [95% ДИ 0,069–0,621]; $p = 0,005$). Результат безопасности имел место у 4,3% пациентов в группе ривароксабана и 12,4% пациентов в группе терапии эноксапарином ($p = 0,032$) (коэффициент риска 0,328 [95% ДИ 0,118–0,910]). Таким образом, приведенные исследования показывают преимущество применения ПОАК у пациентов с легкой и средней степенью тяжести КИ для профилактики ВТОЭ, тогда как при тяжелой степени КИ отдается предпочтение парентеральным формам АКГ.

Привлекательным направлением для борьбы с коагулопатией у пациентов с КИ является применение альтернативных лекарственных препаратов для профилактики ВТОЭ (табл. 3). Особое место занимает антитромбоцитарная терапия, применение ангиопротекторов, ингибитора тканевого фактора (ТФ) — рекомбинантного нематодного антикоагулянтного белка с2 (rNAPc2).

Эффективность и безопасность профилактической антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии клопидогрелем в полных дозах у критически больных пациентов с COVID-19 проведено в исследовании COVID-PACT (2022) [26]. Сравняя стратегии антикоагуляции, большая доля положительных результатов была достигнута при приеме полных доз антикоагулянтов (12,3%) по сравнению со стандартными дозами профилактических антикоагулянтов (6,4%) (коэффициент положительных результатов 1,95 [95% ДИ 1,08–3,55]; $p = 0,028$). Первичная конечная точка безопасности (смертельное или опасное для жизни кровотечение) наступила у 4 (2,1%) при приеме полной дозы и у 1 (0,5%) при приеме стандартной дозы ($p = 0,19$); вторичная конечная точка безопасности (кровотечение средней или тяжелой степени) была достигнута у 15 (7,9%) по сравнению с 1 (0,5%; $p = 0,002$). Таким образом, пациентов с тяжелой степенью КИ применение полных доз антикоагулянтов, но не клопидогреля, уменьшало тромботические осложнения с увеличением кровотечения, и не приводило к явному увеличению смертности.

Амбулаторное исследование по профилактике тромбоза АСТIV-4В (2021) было разработано как адаптивное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для сравнения антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии среди 7000 амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19 [27]. Различия в риске первичной конечной точки (возникновение ВТОЭ, госпитализация в стационар и смерть) по сравнению с плацебо составили 0,0% (95% ДИ не поддается расчету) в группе аспирина, 0,7% [95% ДИ 2,1–4,1] в группе 2,5 мг апиксабана и 1,4%

Таблица 2. Частота тромботических осложнений и кровотечений при использовании ПОАК у пациентов с COVID-19

| Источник (Автор) | Страна | Вид исследования | n | Тяжесть COVID 19 | Виды АКТ | Тромботические осложнения | | | Кровотечения | | | ИВЛ | Смертность |
|------------------------|--|--|------|-------------------|---|--|---|---|--|--|--|---|---|
| | | | | | | ВТЭО | ТГВ | ТЭЛА | Малые | Значимые | Большие | | |
| Lopes R. D. [20] | Бразилия | многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование ACTION | 615 | Легкая и средняя | Ривароксабан в 20 мг или НМГ в ЛД, против НМГ в ПД | 6% против 4% ОШ 0,60 (95% ДИ 0,29–1,25), p = 0,19 | 2% против 2% ОШ 0,98 (95% ДИ 0,29–3,35), p = 1,00 | 4% против 2% ОШ 0,53 (95% ДИ 0,21–1,31), p = 0,18 | 3% против 12% ОР 3,92 (95% ДИ 1,92–8,00), p < 0,0001 | 1% против 5% ОР 5,23 (95% ДИ 1,54–17,77), p = 0,0039 | 2% против 8% ОР 3,64 (95% ДИ 1,61–8,27), p = 0,0010 | 0% против 1% | 15% против 14% ОР 1,03 (95% ДИ 0,70–1,50), p = 0,91 |
| Stone G. W. [23] | США, Латинская Америка, Юго-Восточная Азия, Европа | рандомизированное многоцентровое исследование с тремя группами, открытое, с активным контролем FREEDOM COVID | 3398 | Легкая и средняя | НМГ в ПД против НМГ в ЛД или аписабан в ЛД | 13,2% против 11,3% ОР 0,85 (95% ДИ 0,69–1,04), p = 0,11) | 0,6% против 0,4% ОР 0,58 (95% ДИ 0,21–1,59), p = 0,28 | 0,3% против 0,5% ОР 1,85 (95% ДИ 0,52–6,63), p = 0,34 | Н/Д | Н/Д | 0,1% против 0,4% IRR 3,96 (95% ДИ 0,5–31,27), p = 0,18 | 8,4% против 6,4% ОР 0,75 (95% ДИ 0,58–0,98), p = 0,03 | 7,0% против 4,9% ОР 0,70 (95% ДИ 0,52–0,93), p = 0,01 |
| Rauch-Kröhnert U. [24] | Германия | открытое, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование COVID-PREVENT | 111 | Средняя и тяжелая | ПД НФГ или ПОАК против Ривароксабана в промежуточной дозе | 21,4% против 10,9 ОР 0,5 (95% ДИ 0,15–1,67; p = 0,264) | Н/Д | 7,1% против 1,8% | 1,8% против 1,8% | 5,4% против 3,6% | 0% против 1,8% | Н/Д | 1,8% против 3,6% |
| Kumar D. [25] | Индия | рандомизированное открытое проспективное исследование | 228 | Легкая и средняя | Ривароксабан ПД/НМГ ПД | 3,5% против 14,2% ОШ 0,207 (95% ДИ 0,069–0,621), p = 0,005 | Н/Д | Н/Д | Н/Д | 0,9% против 2,7% p = 0,304 | Н/Д | Н/Д | Н/Д |

Примечания: КИ — коронавирусная инфекция, ПД — профилактическая доза, ЛД — лечебная доза, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, Н/Д — нет данных НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ОР — отношение риска, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, IRR — коэффициент частоты возникновения.

Таблица 3. Частота тромботических осложнений и кровотечений при использовании других антитромботических препаратов у пациентов с COVID-19

| Источник (Автор) | Страна | Вид исследования | n | Тяжесть COVID-19 | Виды АКТ | Тромботические осложнения | | | Кровотечения | | | ИВЛ | Смертность |
|---------------------------|----------|--|-----|---|--|---|---|--|--|---|--|---|---|
| | | | | | | ВТЭО | ТГВ | ТЭЛА | Малые | Значимые | Большие | | |
| Bohula E. A. [26] | США | COVID-РАСТ многоцентровое, рандомизированное контролируемое исследование | 382 | Тяжелая | НМГ ПД против НМГ ЛД с клопидогрелем, или без него | 14,7% против 9,4% ОР 0,55 (95% ДИ 0,31–0,99) | 8,4% против 4,7% ОР 0,51 (95% ДИ 0,23–1,16) | 3,7% против 3,1% ОР 0,78 (95% ДИ 0,26–2,34) | Н/Д | 0,5% против 7,9% ОР 12,3 (95% ДИ 1,64–92,08), p = 0,002 | 0,5% против 2,1% ОР 3,86 (95% ДИ 0,44–34,28), p = 0,19 | Н/Д | 16,8% против 18,8% ОР 0,91 (95% ДИ 0,56–1,48) |
| Hess C. N. [40] | США | ASPEN-COVID-19 Международное рандомизированное исследование | 160 | 61,2% средняя стадия, 38,8% тяжелая стадия КИ | rNAPc2 против ЛД НМГ/НФГ | 6 (3,8%) против 9 (5,6%), p = 0,44 | Н/Д | Н/Д | Н/Д | 31,6% с rNAPc2 и 22,5% с гепарином, p = 0,21 | Н/Д | Н/Д | Н/Д |
| Gonzalez–Ochoa A. J. [37] | Мексика | Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование | 243 | Легкая | Сулодексид против плацебо | 2% против 2% ОШ 0,95 (95% ДИ 0,13–6,70), p = 0,96 | Н/Д | Н/Д | Н/Д | Н/Д | 0% против 0,8% ОШ 3,12 (95% ДИ 0,12–75,96), p = 0,48 | 2% против 5% ОШ 0,47 (95% ДИ 0,12–1,87), p = 0,29 | 2% против 6% ОШ 0,41 (95% ДИ 0,10–1,55), p = 0,19 |
| Connors J. M. [27] | США | ACTIV-4B Адаптивное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование | 657 | Легкая | Аспирин + ПД Апиксабан + ЛД Апиксабан + плацебо | 0% | 1 (0,7%) на аспирине | 0% | 2,0% (95% ДИ -2,7–6,8) против 4,5% (95% ДИ -0,7–10,2) ПД против 6,9% (95% ДИ 1,4–12,9) ЛД апиксабана | Н/Д | Н/Д | 0% | Апиксабан 2,5 мг 0,7% (95% ДИ 2,7–6,8); Апиксабан 5 мг 1,4% (95% ДИ 1,5–5,0) |
| Ramacciotti E. [38] | Бразилия | MICHELLE Открытое многоцентровое рандомизированное исследование | 320 | Легкая | Ривароксабан 10 мг против плацебо | Н/Д | Н/Д | 3,14% ривароксабан, против 9,43% плацебо, ОР 1,33 (95% ДИ 0,13–0,90), p = 0,0293 | Н/Д | 4 (2,52%) ривароксабан, 3 (1,89%) плацебо, ОР 1,33 (95% ДИ 0,30–5,88), p = 0,7034 | Н/Д | Н/Д | 4 (2,52%) ривароксабан, 9 (5,66%) плацебо, ОР 0,44 (95% ДИ 0,14–1,41), p = 0,1696 |

Примечания: КИ — коронавирусная инфекция, ПД — профилактическая доза, ЛД — лечебная доза, ВТЭО — венозные тромбозы, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ОР — отношение риска, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, IRR — коэффициент частоты возникновения

[95% ДИ -1,5–5,0] в группе 5 мг аписабана. Различия в риске кровотечений по сравнению с плацебо составили 2,0% [95% ДИ -2,7–6,8], 4,5% [95% ДИ -0,7–10,2] и 6,9% [95% ДИ 1,4–12,9] среди участников, начавших терапию в группах аспирина, профилактического аписабана и терапевтического аписабана соответственно, хотя ни одна из них не была значительно

По данным временных методических рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» нет доказательств целесообразности широкого применения антиагрегантов для лечения КИ [9]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями антиагреганты применяются с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, не должна отменяться в условиях COVID-19 и их прием должен быть продолжен.

Вирус SARS-CoV-2 может вызывать несколько системных осложнений, зависящих от эндотелия сосудов, поэтому перспективным направлением является исследование препаратов, которые способны оказывать плеiotропное действие на эндотелий, что может оказаться эффективным у пациентов с КИ [28]. Поверхностный слой эндотелия в лёгких играет важнейшую роль в иммунном ответе на инфекцию SARS-CoV-2 как в качестве эффектора, так и в качестве органа-мишени [29]. Имеются доказательства включения вируса в эндотелий и диффузного воспаления (эндотелиита), которые вызывают системное высвобождение воспалительных цитокинов [30]. Возникающее в результате провоспалительное и протромботическое состояние может вызывать микрососудистый тромбоз что может объяснять нарушение системной функции различных сосудистых русел и их клинические последствия проявляются редкими форма тромбозов, различной локализации, что также характерно именно для КИ [31, 32]. Являясь предшественником синтеза гликозаминогликанов, сулодексид может помочь восстановить повреждённый гликокаликс эндотелия и предотвратить его дальнейшую деграда-

цию [33, 34]. Это улучшение восстанавливает функцию эндотелиального барьера и позволяет эндотелию лучше регулировать выработку ключевых воспалительных молекул, одновременно снижая реакцию на них [35]. Антитромботическое и профибринолитическое действие сулодексида может быть по-прежнему значительным в условиях прокоагулянтного состояния, вызванного SARS-CoV-2. Наконец, сулодексид также снижает риск кровотечений по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами [36].

Gonzalez-Ochoa A. J., и др. (2021) провели рандомизированное плацебо-контролируемое амбулаторное исследование, в которое были включены 243 пациента [37]. Из них 124 получали сулодексид и 119 — плацебо. Только 17,7% пациентов в группе сулодексида потребовалась госпитализация по сравнению с 29,4% в группе плацебо ($p = 0,03$). При применении сулодексида меньшему количеству пациентов требовалась кислородотерапия, в сравнении с плацебо (30% против 42%, $p = 0,05$). Не было выявлено различий между группами по тромбоэмболическим явлениям, крупным кровотечениям или смертности. Применение сулодексида в реальной клинической практике наиболее оправдано, когда отсутствует возможность назначения АКТ, за счет высоких рисков кровотечения.

Также среди амбулаторных плацебо-контролируемых исследований заслуживает внимание наблюдение MICHELLE (2022), в котором у пациентов получавших ривароксабан в дозе 10 мг в день в течении 35 дней наблюдалось снижение количества ВТЭО по сравнению с отсутствием антикоагуляции после выписки [38]. ВТЭО возникло у 5 (3,14%) из 159 пациентов, получавших ривароксабан, и у 15 (9,43%) из 159 пациентов, получавших плацебо (ОР 0,33 [95% ДИ 0,13–0,90]; $p = 0,0293$). комбинация серьезных, клинически значимых незначительных и других кровотечений произошла у четырех (2,52%) из 159 пациентов, получавших ривароксабан, и у трех (1,89%) из 159 пациентов, не получавших антикоагулянты (ОР 1,33 [95% ДИ 0,30–5,88]; $p = 0,7034$).

Как уже было отмечено, тромбоз и воспаление занимают центральное место в коагулопатии, ассоциированной с COVID-19. ТФ (тканевой фактор), фактор нарушения свертываемости крови и воспаления при вирусных инфекциях, может быть терапевтической мишенью при КИ [39]. ASPEN-COVID-19 (2023) было международным РКИ по изучению применения рекомбинантного нематодного антикоагулянтного белка с2 (rNAPc2) у пациентов с КИ [40]. По результатам исследования у пациентов, получавших rNAPc2, наблюдалось меньше ВТЭО, чем у пациентов, получавших гепарин (6 (8%) против 9 (11%); $p = 0,44$). Частота значимых кровотечений, возникших в процессе лечения, была одинаковой в обеих группах (31,6% при использовании rNAPc2 и 22,5% при использовании гепарина, $p = 0,21$).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования расширили представление применения известных антикоагулянтов в совершенно новых условиях — пандемии коронавирусной инфекции. Данное обстоятельство особенно интересно с практической точки зрения, потому что антикоагулянты применялись при разной степени тяжести основного заболевания, что позволило выявить плюсы и минусы не только вариантов антикоагулянтов, но и оценить эффективность и безопасность режима дозирования. Из приведенных клинических исследований можно подчеркнуть то, что низкомолекулярные гепарины обладают не только антикоагулянтными свойствами, но также и противовоспалительными, за счет чего при их приеме наблюдается снижение показателей воспаления. Применение лечебных доз парентеральных антикоагулянтов оправдано у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции, и неоправданно у пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Данные мировых исследований показывают преимущество применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, тогда как при тяжелой степени коронавирусной инфекции отдается предпочтение парентеральным формам антикоагулянтов. Среди альтернативных фармакологических методов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений является назначение сулодексида, который обладает не только антикоагулянтными свойствами, но также воздействует на эндотелий, при этом снижает риск кровотечений по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами. Таким образом, ученые и клиницисты всего мира совместно преодолели стихию пандемии коронавирусной инфекции, получили знания, разработали алгоритмы ведения пациентов с самым опасным заболеванием последних десятилетий, и их работа должна быть не забыта следующим поколением, которым она может принести пользу.

Кулярные гепарины обладают не только антикоагулянтными свойствами, но также и противовоспалительными, за счет чего при их приеме наблюдается снижение показателей воспаления. Применение лечебных доз парентеральных антикоагулянтов оправдано у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции, и неоправданно у пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Данные мировых исследований показывают преимущество применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, тогда как при тяжелой степени коронавирусной инфекции отдается предпочтение парентеральным формам антикоагулянтов. Среди альтернативных фармакологических методов профилактики венозных тромбоэмболических осложнений является назначение сулодексида, который обладает не только антикоагулянтными свойствами, но также воздействует на эндотелий, при этом снижает риск кровотечений по сравнению с другими пероральными антикоагулянтами. Таким образом, ученые и клиницисты всего мира совместно преодолели стихию пандемии коронавирусной инфекции, получили знания, разработали алгоритмы ведения пациентов с самым опасным заболеванием последних десятилетий, и их работа должна быть не забыта следующим поколением, которым она может принести пользу.

Список источников

1. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 18. P. 1708–1720. doi: [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032)
2. Верткин А.Л., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В., и др. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромбоцических осложнений. Согласованная позиция экспертов // *Профилактическая медицина.* 2021. Т. 24, № 4. С. 45–51. doi: [10.17116/profmed20212404145](https://doi.org/10.17116/profmed20212404145)
3. Порембская О.Я., Кравчук В.Н., Гальченко М.И., и др. Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клинико-морфологические параллели // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022. Т. 18, № 4. С. 376–384. doi: [10.20996/1819-6446-2022-08-01](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-01)
4. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P., et al. Incidence of VTE and bleeding among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis // *Chest.* 2021. Vol. 159, No. 3. P. 1182–1196. doi: [10.1016/j.chest.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005)
5. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов // *Флебология.* 2023. Т. 17, № 3. С. 152–296. doi: [10.17116/flebo202317031152](https://doi.org/10.17116/flebo202317031152)
6. Spyropoulos A.C., Cohen S.L., Gianos E., et al.; COVID-19 Consortium Group. Validation of the

- IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19 // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 5, No. 2. P. 296–300. doi: [10.1002/rth2.12486](https://doi.org/10.1002/rth2.12486)
7. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation // *Obesity* (Silver Spring). 2020. Vol. 28, No. 7. P. 1195–1199. doi: [10.1002/oby.22831](https://doi.org/10.1002/oby.22831)
 8. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 145–147. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
 9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022) [Интернет]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Ссылка активна на 02.04.2024.
 10. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Blood*. 2020. Vol. 136, No. 4. P. 489–500. doi: [10.1182/blood.2020006520](https://doi.org/10.1182/blood.2020006520)
 11. Cardillo G., Viggiano G.V., Russo V., et al.; Fondenoxavid Study Group. Antithrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux and Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVID Study // *J. Blood Med.* 2021. Vol. 12. P. 69–75. doi: [10.2147/jbm.s285214](https://doi.org/10.2147/jbm.s285214)
 12. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., и др. Анализ факторов риска венозных тромбозмоблических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2023. Т. 31, № 2. С. 243–254. doi: [10.17816/PAVLOVJ110956](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956)
 13. Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D., et al.; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial // *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181, No. 12. P. 1612–1620. doi: [10.1001/jamainternmed.2021.6203](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203)
 14. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Поваров В.О., и др. Состояние системы гемостаза пациентов с бради-кардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2021. Т. 29, № 4. С. 497–504. doi: [10.17816/PAVLOVJ79285](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285)
 15. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler P.R., Goligher E.C., Berger J.S., et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385, No. 9. P. 790–802. doi: [10.1056/nejmoa2105911](https://doi.org/10.1056/nejmoa2105911)
 16. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 29. P. 100639. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100639](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639)
 17. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P., Talasaz A.H., Rashidi F., et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2021. Vol. 325, No. 16. P. 1620–1630. doi: [10.1001/jama.2021.4152](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152)
 18. Perepu U.S., Chambers I., Wahab A., et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial // *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 19, No. 9. P. 2225–2234. doi: [10.1111/jth.15450](https://doi.org/10.1111/jth.15450)
 19. Cosmi B., Giannella M., Fornaro G., et al. Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19 // *BMC Infect. Dis.* 2023. Vol. 23, No. 1. P. 718. doi: [10.1186/s12879-023-08297-7](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08297-7)
 20. Lopes R.D., de Barros E. Silva P.G.M., Furtado R.H.M., et al.; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet*. 2021. Vol. 397, No. 10291. P. 2253–2263. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01203-4)
 21. Marcos–Jubilar M., Carmona–Torre F., Vidal R., et al.; BEMICOP Investigators. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial // *Thromb. Haemost.* 2022. Vol. 122, No. 2. P. 295–299. doi: [10.1055/a-1667-7534](https://doi.org/10.1055/a-1667-7534)
 22. Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H., et al.; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial // *BMJ*. 2021. Vol. 375. P. n2400. doi: [10.1136/bmj.n2400](https://doi.org/10.1136/bmj.n2400)
 23. Stone G.W., Farkouh M.E., Lala A., et al.; FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023. Vol. 81, No. 18. P. 1747–1762. doi: [10.1016/j.jacc.2023.02.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.041)

24. Rauch-Kröhnert U., Puccini M., Placzek M., et al. Initial therapeutic anticoagulation with rivaroxaban compared to prophylactic therapy with heparins in moderate to severe COVID-19: results of the COVID-PREVENT randomized controlled trial // *Clin. Res. Cardiol.* 2023. Vol. 112, No. 11. P. 1620–1638. doi: [10.1007/s00392-023-02240-1](https://doi.org/10.1007/s00392-023-02240-1)
25. Kumar D., Kaimaparambil V., Chandralekha S., et al. Oral Rivaroxaban in the Prophylaxis of COVID-19 Induced Coagulopathy // *J. Assoc. Physicians India.* 2022. Vol. 70, No. 2. P. 11–12.
26. Bohula E.A., Berg D.D., Lopes M.S., et al.; COVID-PACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT // *Circulation.* 2022. Vol. 146, No. 18. P. 1344–1356. doi: [10.1161/circulationaha.122.061533](https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061533)
27. Connors J.M., Brooks M.M., Sciruba F.C., et al.; ACTIV-4B Investigators. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial // *JAMA.* 2021. Vol. 326, No. 17. P. 1703–1712. doi: [10.1001/jama.2021.17272](https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272)
28. Schutte A.E., Harrison D.G. Immunity, inflammation and the vasculature in the COVID-19 era // *J. Hypertens.* 2020. Vol. 38, No. 9. P. 1701–1702. doi: [10.1097/hjh.0000000000002525](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002525)
29. Gencer S., Lacy M., Atzler D., et al. Immuno-inflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19 // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120, No. 12. P. 1629–1641. doi: [10.1055/s-0040-1718735](https://doi.org/10.1055/s-0040-1718735)
30. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science.* 2020. Vol. 368, No. 6490. P. 473–474. doi: [10.1126/science.abb8925](https://doi.org/10.1126/science.abb8925)
31. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, No. 2. P. 120–128. doi: [10.1056/nejmoa2015432](https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432)
32. Evans P.C., Rainger G.Ed., Mason J.C., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116, No. 14. P. 2177–2184. doi: [10.1093/cvr/cvaa230](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230)
33. McGurnaghan S.J., Weir A., Bishop J., et al.; Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9, No. 2. P. 82–93. doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30405-8)
34. Pompilio G., Integlia D., Raffetto J., et al. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis // *TH Open.* 2020. Vol. 4, No. 2. P. e80–e93. doi: [10.1055/s-0040-1709731](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731)
35. Бородина И.А., Селезнева И.А., Борисова О.В., и др. Группы крови и секреторное состояние при COVID-19 // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021. Т. 9, № 4. С. 589–596. doi: [10.23888/HMJ202194589-596](https://doi.org/10.23888/HMJ202194589-596)
36. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J., et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120, No. 12. P. 1691–1699. doi: [10.1055/s-0040-1720978](https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978)
37. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial // *Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 121, No. 7. P. 944–954. doi: [10.1055/a-1414-5216](https://doi.org/10.1055/a-1414-5216)
38. Ramacciotti E., Barile Agati L., Calderaro D., et al.; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet.* 2022. Vol. 399, No. 10319. P. 50–59. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02392-8)
39. Mackman N., Grover S.P., Antoniuk S. Tissue factor expression, extracellular vesicles, and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus // *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 19, No. 11. P. 2652–2658. doi: [10.1111/jth.15509](https://doi.org/10.1111/jth.15509)
40. Hess C.N., Hsia J., Carroll I.A., et al. Novel Tissue Factor Inhibition for Thromboprophylaxis in COVID-19: Primary Results of the ASPEN-COVID-19 Trial // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023. Vol. 43, No. 8. P. 1572–1582. doi: [10.1161/ATVBAHA.122.318748](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318748)

References

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: [10.1056/nejmoa2002032](https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032)
2. Vertkin AL, Avdeev SN, Roitman EV, et al. Treatment of COVID-19 from the perspective of endopathology correction and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(4): 45–51. (In Russ). doi: [10.17116/profmed20212404145](https://doi.org/10.17116/profmed20212404145)
3. Porembskaya OYa, Kravchuk VN, Galchenko MI, et al. Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19: Clinical and Morphological Parallels. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(4):376–84. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2022-08-01](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-01)
4. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among Hospitalized

- Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021; 159(3):1182–96. doi: [10.1016/j.chest.2020.11.005](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005)
5. Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(3):152–296. (In Russ). doi: [10.17116/flebo202317031152](https://doi.org/10.17116/flebo202317031152)
 6. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, et al.; COVID-19 Consortium Group. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021; 5(2):296–300. doi: [10.1002/rth2.12486](https://doi.org/10.1002/rth2.12486)
 7. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195–9. doi: [10.1002/oby.22831](https://doi.org/10.1002/oby.22831)
 8. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145–7. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
 9. Vremennyye metodicheskkiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Version 17 (14/12/2022) [Internet]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Accessed: 2024 April 02. (In Russ).
 10. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500. doi: [10.1182/blood.2020006520](https://doi.org/10.1182/blood.2020006520)
 11. Cardillo G, Viggiano GV, Russo V, et al.; Fondenoxavid Study Group. Antithrombotic and Anti-Inflammatory Effects of Fondaparinux and Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: The FONDENOXAVID Study. *J Blood Med*. 2021; 12:69–75. doi: [10.2147/jbm.s285214](https://doi.org/10.2147/jbm.s285214)
 12. Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB, et al. Analysis of Risk Factors for Venous Thromboembolic Complications and of Different Variants of Anticoagulant Therapy in Patients with New Coronavirus Infection. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):243–50. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ110956](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956)
 13. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al.; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12): 1612–20. doi: [10.1001/jamainternmed.2021.6203](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203)
 14. Kalinin RE, Suchkov IA, Povarov VO, et al. Hemostasis system in patients with bradycardias after the implantation of dual-chamber pacemakers. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):497–504. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ79285](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285)
 15. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790–802. doi: [10.1056/nejmoa2105911](https://doi.org/10.1056/nejmoa2105911)
 16. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism Risk of COVID-19 Is High and Associated with a Higher Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EClinical Medicine*. 2020;29:100639. doi: [10.1016/j.eclim.2020.100639](https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100639)
 17. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620–30. doi: [10.1001/jama.2021.4152](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152)
 18. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2225–34. doi: [10.1111/jth.15450](https://doi.org/10.1111/jth.15450)
 19. Cosmi B, Giannella M, Fornaro G, et al. Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):718. doi: [10.1186/s12879-023-08297-7](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08297-7)
 20. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al.; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291): 2253–63. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01203-4)
 21. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al.; BEMICOP Investigators. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2022;122(2):295–9. doi: [10.1055/a-1667-7534](https://doi.org/10.1055/a-1667-7534)
 22. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al.; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400. doi: [10.1136/bmj.n2400](https://doi.org/10.1136/bmj.n2400)
 23. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al.; FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients

- Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1747–62. doi: [10.1016/j.jacc.2023.02.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.041)
24. Rauch–Kröhnert U, Puccini M, Placzek M, et al. Initial therapeutic anticoagulation with rivaroxaban compared to prophylactic therapy with heparins in moderate to severe COVID-19: results of the COVID-PREVENT randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(11):1620–38. doi: [10.1007/s00392-023-02240-1](https://doi.org/10.1007/s00392-023-02240-1)
25. Kumar D, Kaimaparambil V, Chandrekha S, et al. Oral Rivaroxaban in the Prophylaxis of COVID-19 Induced Coagulopathy. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(2):11–2.
26. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al.; COVID-PACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation*. 2022;146(18):1344–56. doi: [10.1161/circulationaha.122.061533](https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061533)
27. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al.; ACTIV-4B Investigators. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(17):1703–12. doi: [10.1001/jama.2021.17272](https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272)
28. Schutte AE, Harrison DG. Immunity, inflammation and the vasculature in the COVID-19 era. *J Hypertens*. 2020;38(9):1701–2. doi: [10.1097/hjh.00000000000002525](https://doi.org/10.1097/hjh.00000000000002525)
29. Gencer S, Lacy M, Atzler D, et al. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1629–41. doi: [10.1055/s-0040-1718735](https://doi.org/10.1055/s-0040-1718735)
30. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473–4. doi: [10.1126/science.abb8925](https://doi.org/10.1126/science.abb8925)
31. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8. doi: [10.1056/nejmoa2015432](https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432)
32. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–84. doi: [10.1093/cvr/cvaa230](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230)
33. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al.; Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):82–93. doi: [10.1016/s2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30405-8)
34. Pompilio G, Integlia D, Raffetto J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis. *TH Open*. 2020;4(2):e80–93. doi: [10.1055/s-0040-1709731](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709731)
35. Borodina IA, Selezneva IA, Borisova OV, et al. Blood groups and secretory state in COVID-19. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(4):589–96. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ202194589-596](https://doi.org/10.23888/HMJ202194589-596)
36. Billett HH, Reyes–Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1691–9. doi: [10.1055/s-0040-1720978](https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978)
37. Gonzalez–Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021;121(7):944–54. doi: [10.1055/a-1414-5216](https://doi.org/10.1055/a-1414-5216)
38. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al.; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50–9. doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02392-8)
39. Mackman N, Grover SP, Antoniak S. Tissue factor expression, extracellular vesicles, and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus. *J Thromb Haemost*. 2021;19(11):2652–8. doi: [10.1111/jth.15509](https://doi.org/10.1111/jth.15509)
40. Hess CN, Hsia J, Carroll IA, et al. Novel Tissue Factor Inhibition for Thromboprophylaxis in COVID-19: Primary Results of the ASPEN-COVID-19 Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(8):1572–82. doi: [10.1161/ATVBAHA.122.318748](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318748)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

✉ *Агапов Андрей Борисович* — канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, SPIN: 2344-5966, <https://orcid.org/0000-0003-0178-1649>, e-mail: agapchik2008@yandex.ru

Калинин Роман Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

✉ *Andrey B. Agapov* — MD, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, SPIN: 2344-5966, <https://orcid.org/0000-0003-0178-1649>, e-mail: agapchik2008@yandex.ru

Roman E. Kalinin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, SPIN: 5009-2318, <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Мжаванадзе Нина Джансуговна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>, e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Поваров Владислав Олегович — канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>, e-mail: ecko65@mail.ru

Никифоров Александр Алексеевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, SPIN: 8366-5282, <https://orcid.org/0000-0002-7364-7687>, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

Снегур Светлана Владимировна — заведующая патолого-анатомическим отделением, SPIN: 8341-8588, <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>, e-mail: svsnegur@yandex.ru

Сучков Игорь Александрович — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, e-mail: suchkov_med@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nina D. Mzhavanadze — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, SPIN: 7757-8854, <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>, e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Vladislav O. Povarov — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>, e-mail: ecko65@mail.ru

Aleksandr A. Nikiforov — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Pharmacology, SPIN: 8366-5282, <https://orcid.org/0000-0002-7364-7687>, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

Svetlana V. Snegur — Head of the Pathological–Anatomical Department, SPIN: 8341-8588, <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>, e-mail: svsnegur@yandex.ru

Igor' A. Suchkov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiology, SPIN: 6473-8662, <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>, e-mail: suchkov_med@mail.ru

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