

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 6

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-05 или по факсу: +7 (495) 649-54-06.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.370>

Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19

Е.В. Слуханчук¹, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова¹,
А.С. Шкода², Д.В. Блинов^{1,3,4}, В.И. Цибизова⁵, Ч. Цзиньбо¹, С. Шина¹,
С. Шульман^{1,6}, Ж.-К. Гри^{1,7}, И. Элалами^{1,8,9}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

³Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁴АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁶Университет Макмастера; Канада, L8S 4K1 Онтарио, Гамильтон, Main Street West, 1280;

⁷Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁸Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁹Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Резюме

В течение последнего времени были опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных использованию антитромботических средств для снижения риска тромбоэмболических осложнений, полиорганной недостаточности и смертности у пациентов с COVID-19. Однако принципы оптимального подбора терапии все еще остаются открытыми. Продолжается разработка стратегии антитромботической терапии у амбулаторных и стационарных пациентов, антитромботической профилактики в особых группах пациентов, а также стратегий терапии острого тромбоза у госпитализированных пациентов с COVID-19. В октябре 2021 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) сформировало междисциплинарную международную группу экспертов для разработки рекомендаций по использованию антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с COVID-19. Заключение экспертов также опубликовано. В настоящем обзоре суммирована вся имеющаяся в мировой литературе в настоящий момент времени информация по данной проблеме, полученная с использованием принципов доказательной медицины.

Ключевые слова: коронавирус, тяжелый острый респираторный синдром, SARS-CoV-2, антитромботическая терапия, антиагреганты, антикоагулянты, COVID-19

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Блинов Д.В., Цибизова В.И., Цзиньбо Ч., Шина С., Шульман С., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. Антитромботическая терапия у пациентов с COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(6):718–731. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.370>.

Antithrombotic therapy in COVID-19 patients

Ekaterina V. Slukhanchuk¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova¹, Andrey S. Shkoda²,
Dmitry V. Blinov^{1,3,4}, Valentina I. Tsbizova⁵, Zhao Jinbo¹, Soperna Sheena¹, Sam Schulman^{1,6}, Jean-Christophe Gris^{1,7},
Ismail Elalamy^{1,8,9}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow City Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

³Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁴Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

⁵Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation;
2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶McMaster University; 1280 Main Street West, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada;

⁷University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France

⁸Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁹Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru

Abstract

Recently, there have been published the data of large randomized trials on the use of antithrombotic agents for reducing a risk of thromboembolic complications, multiple organ failure and mortality in COVID-19 patients. However, principles of selecting optimal therapy remain open. Strategies for the use of antithrombotic drugs in outpatient and inpatient settings, thromboprophylaxis in specific patient populations, and treatment of acute thrombosis in hospitalized COVID-19 patients are being developed. In October 2021, the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) formed an interdisciplinary international panel of experts to develop recommendations for use of anticoagulants and antiplatelet agents in COVID-19 patients. Expert opinions are published. Here, we summarize all the publications available globally at the present time on this issue, obtained by using the principles of evidence-based medicine.

Keywords: coronavirus, severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2, antithrombotic therapy, antiaggregants, anticoagulants, COVID-19

For citation: Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Blinov D.V., Tsibizova V.I., Jinbo Z., Sheena S., Schulman S., Gris J.-K., Elalamy I., Makatsariya A.D. Antithrombotic therapy in COVID-19 patients. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(6):718–731. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.370>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Анти тромботическая терапия снижает риск тромбозов у тяжелых пациентов с COVID-19.
- ▶ В большинстве опубликованных исследований пациентов набирали во время первых волн пандемии с начальными штаммами SARS-CoV-2 до того, как вакцинация стала широко доступна. По этой причине использование разработанных в то время схем анти тромботической терапии у пациентов с COVID-19 может быть менее эффективным.

Что нового дает статья?

- ▶ В статье впервые представлен анализ нового руководства, разработанного международной группой экспертов при участии Международного общества по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) и дополненного материалами Стандартов надлежащей практики (англ. Good Practice Statements, GPS).

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Пандемия по-прежнему сохраняется на фоне повторных инфицирований новыми штаммами SARS-CoV-2, в отношении которых вакцины менее эффективны, на фоне ослабления поствакцинального и постинфекционного иммунитета. Крайне важно наличие единых принципов ведения пациентов с COVID-19 при различном течении, в том числе и принципов противотромботической терапии.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Antithrombotic therapy reduces the risk of thromboembolism in severe COVID-19 patients.
- ▶ In most published studies, patients were recruited during the first waves with the initial strains of SARS-CoV-2 variants before vaccination became widely available. For this reason, the use of antithrombotic therapy regimens developed at that time for COVID-19 patients may be less effective.

What are the new findings?

- ▶ Here, we present data analysis of the new guidelines developed by an international group of experts with the participation of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH), supplemented by Good Practice Statements (GPS).

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The pandemic still persists during repeated infections, new strains of SARS-CoV-2, against which vaccines are less effective, along with weakening of post-vaccination and post-infection immunity. It is extremely important to propose common principles for managing COVID-19 patients of varying courses, including the principles of antithrombotic therapy.

Введение / Introduction

Антитромботическая терапия, как известно, снижает риск тромбозов у тяжелых пациентов. Пациенты с COVID-19 при использовании гепаринов получают и другие преимущества. Оптимальные дозы и режимы терапии, а также преимущества других антитромботических средств остаются не до конца изученными [1].

Коронавирусная болезнь 2019 г. – COVID-19 была объявлена Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 г. С тех пор пандемия прошла через несколько волн, каждая из которых уникальна в связи с характеристиками патогенности и вирулентности вируса. Тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома обусловлена штаммом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), доступностью тестирования, способствующего своевременной постановке диагноза и началу патогенетической терапии, а также масштабами охвата вакцинацией различных групп населения. Пандемия по-прежнему сохраняется на фоне повторных инфицирований, новых вариантов SARS-CoV-2, в отношении которых вакцины менее эффективны, а также на фоне ослабления поствакцинального и постинфекционного иммунитета [1].

В совокупности все это указывает на необходимость продолжения разработок принципов ведения пациентов с COVID-19 при различных видах клинического течения, в том числе и принципов противотромботической терапии. За прошедший период были проведены и опубликованы результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований различных схем антитромботической терапии у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день в большинстве опубликованных исследований пациентов набирали во время первых волн с начальными штаммами SARS-CoV-2 и до того, как вакцинация стала широко доступна. Именно по этой причине использование схем антитромботической терапии у пациентов с COVID-19, разработанных в предыдущие волны пандемии, может быть менее эффективным в настоящее время [1].

В октябре 2021 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) собрало международную группу экспертов, которые приняли участие в разработке 12 рекомендаций: трех для негоспитализированных пациентов; пяти для пациентов, госпитализированных в некротическом состоянии; трех для пациентов, госпитализированных в критическом состоянии; одной для пациентов после выписки. Все рекомендации легли в основу руководства по антитромботической терапии. Рекомендации в этом руководстве основаны на доказательной базе, доступной до марта 2022 г. [1]. Группа исследователей, участвовавшая в разработке руководства, определила несколько

тем, которые в дальнейшем были доработаны в Стандартах надлежащей практики (англ. Good Practice Statements, GPS). Группа экспертов GPS составила дополнительные рекомендации для догоспитального этапа, стационара и постгоспитального этапа [2].

Антитромботическая терапия у амбулаторных пациентов с COVID-19 / Antithrombotic therapy in COVID-19 outpatients

Исследования показали, что пациенты с COVID-19, которым не требуется стационарная помощь, имеют в целом низкие риски (~ 1,0 %) тромбозов и смертности [3, 4]. Эту группу пациентов можно разделить на 2 подгруппы: пациенты с легкой степенью тяжести заболевания, гемодинамически стабильные и имеющие сатурацию кислорода на воздухе ≥ 94 %, и лица со средней степенью тяжести заболевания, гемодинамически стабильные, но имеющие сатурацию кислорода на воздухе 90–94 % и требующие терапии в амбулаторных условиях, особенно в ситуациях переполненных стационаров [5, 6].

Одно плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (ACTIV-4B), в котором сравнивали обычное ведение с лечением пероральным антикоагулянтом прямого действия (ПОАК) аписабаном в терапевтических (5 мг 2 раза в день) и профилактических (2,5 мг 2 раза в день) дозах или 81 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) в день как дополнение к нескорректированным когортным исследованиям, не показало пользы от начала антитромботической терапии в амбулаторном периоде при COVID-19 [7].

В другом исследовании была доказана эффективность сулодексиды в снижении риска госпитализации [8].

Когортное исследование, в которое вошли 5597 пациентов с COVID-19, продемонстрировало снижение риска госпитализации среди тех, кто принимал антикоагулянты в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями до начала заболевания ($n = 160$; 2,9 %). Среди принимающих антикоагулянты 82 пациента принимали ПОАК, 67 – варфарин и 11 – низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин. Эти данные свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия, проводимая у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями эффективна в снижении протромботического потенциала при присоединении COVID-19 [9].

В связи с тем, что в настоящее время отсутствуют доказательства эффективности и безопасности назначения НМГ амбулаторным пациентам с COVID-19, гепарины им назначать не следует. У пациентов в программах «госпиталь на дому», иммобилизованных и нуждающихся в кислородной поддержке не менее 2 л/мин, возможно использование НМГ для первичной тромбопрофилактики (например, эноксапарин

40 мг подкожно ежедневно) при средней степени тяжести заболевания с наличием факторов риска, как и у госпитализированных больных. Амбулаторные пациенты с COVID-19 с имеющимися сопутствующими показаниями для терапии нефракционированным гепарином (НФГ) или НМГ (например, при рак-ассоциированном тромбозе или при тромбопрофилактике во время беременности) должны продолжать терапию гепарином [2].

Большое ретроспективное когортное исследование показало, что применение антиагрегантов в связи с сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID-19 приводило к снижению риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) или смертности на амбулаторном этапе [4]. Однако исследование ACTIV-4B не продемонстрировало преимуществ ежедневного приема АСК в малых дозах у амбулаторных пациентов с COVID-19 [7]. Таким образом, терапия антиагрегантами должна быть продолжена у амбулаторных пациентов с COVID-19, если есть клинические показания; но в соответствии с рекомендациями по антитромботической профилактике и терапии ISTH COVID-19, антиагреганты, включая АСК, не показаны для госпитализированных пациентов с COVID-19 [2] (табл. 1).

Антитромботическая терапия у госпитализированных пациентов в некротическом состоянии / Antithrombotic therapy in hospitalized non-critically ill patients

Отдельные группы пациентов / Select patient groups

Критерии «некротического» состояния у пациентов с COVID-19 отличались в зависимости от стра-

ны, системы здравоохранения и фазы пандемии [13–15]. Характеристики пациентов в некротическом состоянии также различались в рандомизированных исследованиях госпитализированных пациентов с COVID-19 [16]. В целом, пациенты, госпитализированные по поводу COVID-19 в некротическом состоянии, не требуют ничего, кроме дополнительного низкочастотного введения кислорода [2].

В мире проведено более 20 исследований, в которых оценивались оптимальные режимы тромбопрофилактики у госпитализированных пациентов с COVID-19, проводилось сравнение воздействия гепаринов в терапевтических, профилактических и средних дозах [16]. Критериями включения для пациентов со средней степенью тяжести состояния являлись повышенная концентрация D-димера, повышенный показатель сепсис-индуцированной коагулопатии и повышенная потребность в кислородной поддержке, но не искусственная вентиляция легких [16]. Во всех исследованиях пациенты были с низким риском кровотечения, без использования антиагрегантов, без кровотечения в течение последнего месяца, без активного рака, бронхоэктазов и дисфункции печени. Не включались также пациенты с исходными показателями международного нормализованного отношения (МНО) > 1,5, клиренсом креатинина < 15 мл/мин/1,73 м² или количеством тромбоцитов < 25×10⁹/л. В 3 исследованиях было показано улучшение исходов на фоне приема НМГ в терапевтических дозах [17–19].

Мультиплатформное исследование (ATTACC, ACTIV-4A и REMAP-CAP) продемонстрировало наибольший эффект от терапии в когорте с высокой концентрацией D-димера (в 2 раза превышающей верх-

Таблица 1. Рекомендации по антитромботической терапии для амбулаторных пациентов с COVID-19 [модифицировано из 1].

Table 1. Recommendations on antithrombotic therapy for COVID-19 outpatients [modified from 1].

Класс рекомендаций Class of recommendation	Уровень доказательности Level of evidence	Принципы ведения Principles of patient management
3: нет преимуществ 3: no benefits	B-R	Антиагрегантная терапия неэффективна для снижения риска госпитализации, артериального или венозного тромбоза или смертности [7] Antiplatelet therapy is not effective in reducing a risk of hospitalization, arterial or venous thrombosis, or mortality [7]
3: нет преимуществ 3: no benefits	B-R	Прямые пероральные антикоагулянты неэффективны для снижения риска госпитализации, артериального или венозного тромбоза или смертности [7, 10, 11] Direct oral anticoagulants are not effective in reducing a risk of hospitalization, arterial or venous thrombosis, or mortality [7, 10, 11]
2b	B-R	У негоспитализированных пациентов с COVID-19 с более высоким риском прогрессирования заболевания можно рассмотреть возможность начала пероральной терапии сулодексидом в течение 3 дней после появления симптомов для снижения риска госпитализации [8] In non-hospitalized COVID-19 patients at higher risk of disease progression, initiation of oral sulodexide therapy within 3 days of symptom onset may be considered to reduce a risk of hospitalization [8]

Примечание: уровень доказательности B-R – доказательные данные среднего качества одного и более рандомизированного контролируемого исследования или метаанализ рандомизированных контролируемых исследований среднего качества [12].

Note: level of evidence B-R – medium-quality evidence from one or more randomized controlled trials or a meta-analysis of moderate-quality randomized controlled trials [12].

ную границу нормы) [17]. В исследования HEP-COVID и RAPID были отобраны пациенты с очень высоким (в 4 раза выше верхней границы нормы) или высоким (более чем в 2 раза выше верхней границы нормы, независимо от сатурации кислорода) уровнем D-димера; эти исследования также включали требования к кислородной поддержке или снижению насыщения кислородом ($\leq 93\%$ на воздухе) [18, 19]. Гепарин в терапевтических дозах в качестве тромбопрофилактики применялся у пациентов с COVID-19, госпитализированных в состоянии средней степени тяжести, не требующих поддержки жизненно важных органов и имеющих низкий риск кровотечения. Чаще используемым гепарином при этом был НМГ.

Семь наблюдательных исследований с участием пациентов в некротическом состоянии, госпитализированных по поводу COVID-19, продемонстрировали снижение риска смертности при использовании про-

филактических доз НМГ или НФГ по сравнению с отсутствием профилактики [13, 20–23]. Однако у пациентов с низким риском кровотечения и показателями повышенного риска нежелательных явлений терапевтическая доза НМГ/НФГ была более эффективной [17–19, 24], чем более низкие дозы НМГ/НФГ [20, 25–28]. Промежуточная доза НМГ/НФГ или терапевтическая доза ПОАК [29] не имели никаких преимуществ по сравнению с профилактической дозой НМГ/НФГ, а добавление антиагреганта к НМГ/НФГ повышало риск кровотечений без каких-либо преимуществ [30, 31] (табл. 2).

Госпитализированные пациенты, уже использующие антитромботическую терапию / Hospitalized patients already using antithrombotic therapy

У пациентов, получающих варфарин, коагулопатия на фоне COVID-19 проявляется удлинением МНО, по-

Таблица 2. Рекомендации по антитромботической терапии для госпитализированных пациентов с COVID-19 в некротическом состоянии [модифицировано из 1].

Table 2. Recommendations on antithrombotic therapy for hospitalized non-critically ill COVID-19 patients [modified from 1].

Класс рекомендаций Class of recommendation	Уровень доказательности Level of evidence	Принципы ведения Principles of patient management
1	B-NR	Для снижения риска тромбозов и, возможно, смерти рекомендуется профилактическая доза НМГ или НФГ [13, 20–23, 32, 33] Low (prophylactic) dose LMWH or UFH is recommended in preference to no LMWH or UFH to reduce risk of thromboembolism and possibly death [13, 20–23, 32, 33]
1	A	Для снижения риска тромбозов и полиорганной недостаточности предпочтительнее использование терапевтических доз НМГ или НФГ по сравнению с профилактическими или средними дозами [17–19, 24] Therapeutic dose LMWH or UFH is beneficial in preference to low (prophylactic) or intermediate dose LMWH or UFH to reduce risk of thromboembolism and multiple organ failure [17–19, 24]
3: нет преимуществ 3: no benefits	B-R	Для снижения риска тромбозов и других неблагоприятных исходов рекомендуется отдавать предпочтение профилактическим, а не средним дозам НМГ или НФГ [20, 26–28] Intermediate dose LMWH or UFH is not recommended in preference to low (prophylactic) dose LMWH or UFH to reduce risk of thromboembolism and other adverse outcomes [20, 26–28]
3: вред 3: harm	A	Дополнительная терапия антиагрегантами потенциально опасна и не должна использоваться Add-on treatment with antiplatelet agents is potentially harmful and should not be used
3: нет преимуществ 3: no benefits	B-R	Терапевтические дозы ПОАК неэффективны для снижения риска тромбозов и других неблагоприятных исходов Therapeutic dose DOAC is not effective to reduce risk of thromboembolism and other adverse outcomes

Примечание: НМГ – низкомолекулярные гепарины; НФГ – нефракционированный гепарин; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; уровень доказательности B-NR – доказательные данные среднего качества одного и более хорошо спланированного нерандомизированного исследования, наблюдательного или регистрационного исследований или метаанализ данных исследований; уровень доказательности A – доказательные данные высокого качества, полученные при проведении более одного рандомизированного контролируемого исследования, или метаанализ рандомизированных контролируемых исследований высокого качества, или одно и более рандомизированных контролируемых исследований в сочетании с данными высококачественных регистрационных исследований; уровень доказательности B-R – доказательные данные среднего качества одного и более рандомизированного контролируемого исследования или метаанализ рандомизированных контролируемых исследований среднего качества [12].

Note: LMWH – low molecular weight heparins; UFH – unfractionated heparin; DOAC – direct oral anticoagulants; level of evidence B-NR – evidence of moderate quality from one or more well-designed non-randomized studies, observational or registration studies, or meta-analysis of study data; level of evidence A – high quality evidence from more than one randomized controlled trial, or a meta-analysis of high quality randomized controlled trials, or one or more randomized controlled trials in combination with data from high quality registration studies; level of evidence B-R – medium-quality evidence from one or more randomized controlled trials or a meta-analysis of moderate-quality randomized controlled trials [12].

вышением концентрации D-димера, что свидетельствует о тяжести заболевания [34]. Исследования дали противоречивые результаты о том, улучшает или ухудшает исходное использование пероральных антикоагулянтов, включая варфарин, клинические исходы у госпитализированных пациентов с COVID-19 пневмонией [35, 36].

ПОАК лишены противовоспалительных и других иммуномодулирующих эффектов гепаринов, наблюдаемых *in vitro* [37]. Крупное исследование показало, что антиагреганты в сочетании с антикоагулянтами в терапевтических дозах для профилактики тромбообразования приводят к значительному повышению риска кровотечения [38].

У пациентов, имеющих показания для одновременной антикоагулянтной терапии и противовирусной терапии при лечении COVID-19, существует риск серьезных лекарственных взаимодействий, особенно в случае с ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан); так, их биодоступность может возрасти, а это, в свою очередь, увеличит риск кровотечения [39, 40]. Ряд противовирусных препаратов (паксловид) конкурируют с ПОАК за цитохром P450(CYP)3A4-зависимую элиминацию. Пациенты, принимающие ПОАК, могут быть переведены на антагонисты витамина K, такие как варфарин, что позволит контролировать антикоагулянтный эффект путем определения МНО. Однако, этот подход проблематичен из-за повышенной вариабельности МНО у пациентов с недавно диагностированной COVID-19-пневмонией. Возможен также временный переход на НМГ [1].

Пациенты, использующие варфарин на догоспитальном этапе, должны продолжить прием препарата в стационаре с достижением целевого диапазона МНО (от 2,0 до 3,0 или от 2,5 до 3,5). При нестабильности показателя МНО на фоне варфаринотерапии следует рассмотреть вопрос о переходе на терапевтические дозы гепаринов. Пациентов, использующих ПОАК на догоспитальном этапе в терапевтических дозах, следует переводить в стационаре на парентеральное введение гепарина в терапевтических дозах, либо на НМГ с коррекцией дозы при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин, либо на внутривенное введение НФГ с коррекцией дозы при клиренсе креатинина < 15 мл/мин [2]. Это связано со взаимодействием ПОАК с самим вирусом SARS-CoV-2, с противовирусными и иммунодепрессантами препаратами, а также с отсутствием у ПОАК иммуномодулирующих эффектов или других свойств по сравнению с гепаринами [41].

Пациенты, принимающие антиагреганты на догоспитальном этапе, должны продолжать прием этих препаратов с постоянной оценкой соотношения риска и пользы. Пациентам, нуждающимся в антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах для профилактики тромбообразования, следует пересмотреть вопрос об антиагрегантах, учитывая высокий риск

кровотечения. Для пациентов, ранее получавших антиагреганты, решение о продолжении или прерывании терапии на фоне использования антикоагулянтов должно основываться на индивидуальной оценке факторов риска тромбоза и кровотечения. Продолжить антиагрегантную терапию, например, следует у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом или у пациентов после коронарного стентирования [2].

Беременные / Pregnant women

Тромбопрофилактика у госпитализированных беременных и родильниц с COVID-19 заслуживает особого внимания. Беременность вызывает протромботическое состояние в связи с увеличением концентраций VII, VIII, X, XII факторов свертывания, фибриногена, снижения содержания протеина С и S, нарушений фибринолиза и т. д. [42]. В обзоре 35 клинических рекомендаций рекомендована стандартная тромбопрофилактика с использованием НМГ для всех госпитализированных беременных с пневмонией, вызванной COVID-19, без факторов риска кровотечения, без предположительно ожидаемых родов в течение 12 ч. В случаях повышенного риска кровотечения (например, при предлежании плаценты) возможно использование внутривенного введения НФГ в качестве более безопасной альтернативы [43].

В более позднем систематическом обзоре было продемонстрировано почти трехкратное увеличение частоты тромбозомболических осложнений у беременных пациенток с пневмонией, вызванной COVID-19, по сравнению с беременными без COVID-19 во время ранних волн данной инфекции [44]. На основании результатов этого обзора, а также рандомизированного контролируемого исследования на популяции небеременных женщин [17], эксперты Королевского колледжа акушеров и гинекологов (англ. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG) предложили использовать НФГ/НМГ для беременных со средней степенью тяжести заболевания, госпитализированных с COVID-19, во всех случаях, кроме периода, непосредственно предшествующего родам [45].

Пациенты с избыточной массой тела / Overweight patients

Ожирение – известный фактор риска тромбоза [46]. Этот риск зазвучал с новой силой при COVID-19 [47]. Малоподвижный образ жизни и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, часто наблюдаемые при морбидном ожирении, увеличивают вероятность госпитализаций и смертность на фоне ожирения при COVID-19 [48]. Жировая ткань у людей с ожирением метаболически активна. Адипоциты способны синтезировать интерлейкин (англ. interleukin, IL) IL-6 и другие цитокины, предрасполагающие к протромботическому состоянию путем повышения активации тром-

боцитов и выделения ими микрочастиц, активации синтеза ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) [49]. При COVID-19 жировая ткань, особенно висцеральный жир, экспрессирует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 и является резервуаром для вируса SARS-CoV-2 [50].

Пациенты с ожирением традиционно редко представлены в исследованиях, что усложняет разработку рекомендаций по профилактике и лечению ВТЭ. До пандемии COVID-19 считалось, что дозы НФГ и НМГ выше стандартных способствуют снижению внутрибольничной ВТЭ без увеличения риска кровотечения у пациентов с массой тела > 100 кг [51]. Имеющиеся данные проведенных исследований показали, что подобранная по весу доза эноксапарина позволяет достичь целевых уровней анти-Ха активности лучше, чем фиксированная доза [52–54]. Однако в исследовании INSPIRATION, в котором оценивалась эффективность тромбопрофилактики эноксапарином промежуточными дозами (0,5 мг/кг 2 раза в день) у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 35 кг/м² доза была дополнительно увеличена (до 0,6 мг/кг 2 раза в день), что не улучшило результаты [55]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 с ожирением I степени (ИМТ = 30–35 кг/м²) эффективной является тромбопрофилактика низкой (профилактической) дозой НМГ (эноксапарин 40 мг подкожно в день) или НФГ (5000 МЕ подкожно 2 или 3 раза в день) [56]. Пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19, с ожирением II степени или выше (ИМТ ≥ 35 кг/м²), которые не подпадают под критерии назначения терапевтических доз гепарина, могут быть назначены повышенные фиксированные дозы НМГ (эноксапарин 40 мг подкожно 2 раза в день) или дозы НМГ, подобранные по массе тела (эноксапарин 0,5 мг/кг подкожно 2 раза в день), что обычно на 50 % выше соответствующих доз для пациентов без ожирения [57]. Лечение COVID-19, ассоциированного с ВТЭ у пациентов с ожирением, проводят согласно рекомендациям для пациентов без COVID-19 [58].

Дети / Children

Исследования показали, что госпитализированные с COVID-19 дети до 18 лет, как и взрослые, подвержены повышенному риску тромбоэмболических заболеваний и системного воспалительного ответа [59–61]. Предыдущие клинические рекомендации, основанные на консенсусе по антикоагулянтной тромбопрофилактике у детей, госпитализированных с COVID-19, предлагали использовать подкожную тромбопрофилактику НМГ 2 раза в день с достижением уровня анти-Ха активности после введения дозы от 0,2 до 0,5 ЕД/мл через 4 ч (в отсутствие противопоказаний) в сочетании с механической тромбопрофилактикой

по мере возможности. Эти рекомендации касались детей с признаками системного воспалительного ответа и заметно повышенной концентрацией D-димера, а также с дополнительными факторами риска ВТЭ. Для детей с тяжелой почечной недостаточностью предлагалось внутривенное введение НФГ в виде непрерывной инфузии [62]. В более позднем исследовании с участием 40 детей в возрасте до 18 лет, госпитализированных с COVID-19, была подтверждена эффективность тромбопрофилактики эноксапарином 2 раза в день (0,5 мг/кг/доза; макс. 60 мг/доза) с достижением целевых уровней анти-Ха активности без клинически значимых кровотечений [63].

Пациенты с почечной недостаточностью и после трансплантации почки / Patients with renal insufficiency and post-kidney transplantation

По данным проведенных исследований, гиперкоагуляция отмечалась чаще у госпитализированных пациентов с COVID-19 с хронической почечной недостаточностью [64]. Острая почечная недостаточность (ОПН) наблюдалась у 19–63 % госпитализированных пациентов с COVID-19, она в 3 раза увеличивала риск смертельного исхода [64, 65]. В клинических исследованиях была доказана эффективность использования у этих пациентов профилактических доз НМГ (эноксапарина 40 мг подкожно в сутки) или НФГ (5000 МЕ подкожно 2 или 3 раза в день) при клиренсе креатинина до 30 мл/мин. У пациентов с COVID-19 в не критическом состоянии при клиренсе креатинина до 30 мл/мин могут быть более предпочтительными терапевтические дозы НМГ (эноксапарин 1 мг/кг подкожно 2 раза в день) [18, 19]. При клиренсе креатинина 15–29 мл/мин дозы НМГ пересматриваются как для профилактики (эноксапарин 30 мг подкожно ежедневно), так и для лечения (эноксапарин 1 мг/кг подкожно каждые 24 ч или 0,5 мг/кг подкожно 2 раза в сутки). Предпочтительным парентеральным препаратом для пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин является НФГ в профилактической дозе 5000 МЕ подкожно 2 раза в день или в терапевтической дозе 80 МЕ/кг болюсно внутривенно с последующим введением 18 МЕ/кг/ч под контролем уровня анти-Ха активности или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [65]. В связи с высокой зависимостью от почечного клиренса следует избегать использования фондапаринукса у пациентов при клиренсе креатинина < 30 мл/мин.

Пациентам в критическом состоянии, госпитализированным с вызванной COVID-19 пневмонией, с присоединившейся ОПН требуется непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ) [66]. Супервоспаление у таких пациентов не только является фактором риска развития тромбоза у самого больного, но и может привести к тромбозу контура экстракорпоральной НЗПТ. Добавление НФГ к местной цитратной

антикоагуляции способствует уменьшению частоты тромбозов фильтра без увеличения частоты кровотечений [67–69]. В случаях, когда, несмотря на использование НФГ, развивается тромбоз фильтра, возможно использование внутривенно прямого ингибитора тромбина, например, аргатробана [55].

Антитромботическая терапия у госпитализированных больных в критическом состоянии / Antithrombotic therapy in hospitalized critically ill patients

Критическое состояние у пациентов с COVID-19 требует назначения немедленной терапии с целью поддержания функций жизненно важных органов: инвазивная или неинвазивная вентиляция с положительным давлением, высокопоточная оксигенотерапия, вазопрессорная или инотропная поддержка, экстракорпоральная мембранная оксигенация или НЗПТ [41].

В 3 обсервационных исследованиях проводилось изучение эффективности гепарина по сравнению с отсутствием тромбопрофилактики у пациентов, госпитализированных с COVID-19, менее 10 % из которых госпитализировались в отделения интенсивной терапии [13, 23, 68]. В 2 из них было продемонстрировано снижение смертности при использовании профилактической дозы НМГ/НФГ по сравнению с отсутствием тромбопрофилактики [13, 23]. В третьем исследовании снижение смертности отмечалось только среди пациентов с очень высокой концентрацией D-димера (> 10 мкг/мл) [68].

Для предотвращения ВТЭ у пациентов в критическом состоянии без активного кровотечения или высокого риска кровотечения используют НМГ/НФГ в профилактических дозах [70, 71]. В 2 исследованиях с участием пациентов в критическом состоянии, госпитализированных по поводу COVID-19, не было выявлено достоверных преимуществ использования средних доз НМГ/НФГ по сравнению с профилактическими дозами [55, 72]. В 2 других исследованиях не было продемонстрировано преимуществ терапевтических доз НМГ/НФГ по сравнению с более низкими дозами для снижения смертности или профилактики полиорганной недостаточности [18, 73]. В этих исследованиях были получены противоречивые данные в отношении снижения тромбоэмболических осложнений и потенциального риска увеличения массивного кровотечения, несмотря на исключение пациентов с высоким риском кровотечения. Добавление антиагреганта к лечению НМГ/НФГ изучалось в одном исследовании, включавшем пациентов как в некротическом, так и в критическом состоянии. В этом исследовании комбинированный режим не был эффективен в снижении смертности ни в одной из подгрупп, при этом был повышен риск кровотечений [30]. В другом исследовании добавление антиагреганта к профилактической дозе НМГ/НФГ снижало смертность до момента выписки. Снижение смертности достигло еще более высокой вероятности к 90-му дню, но это преимущество сопровождалось повышенным риском кровотечения [74] (табл. 3).

Рекомендации не распространяются на пациентов, у которых есть показания к антикоагулянтной терапии.

Таблица 3. Рекомендации по антитромботической терапии для госпитализированных пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [модифицировано из 1].

Table 3. Recommendations on antithrombotic therapy for hospitalized critically ill COVID-19 patients [modified from 1].

Класс рекомендаций Class of recommendation	Уровень доказательности Level of evidence	Принципы ведения Principles of patient management
3: нет преимуществ 3: no benefits	B-R	Не рекомендовано назначение средних доз НМГ/НФГ по сравнению с профилактическими дозами НМГ/НФГ с целью снижения смертности и риска тромбозов [55, 72, 75] Intermediate dose LMWH/UFH is not recommended over prophylactic dose LMWH/UFH to reduce risk of adverse events, including mortality and thromboembolism [55, 72, 75]
3: нет преимуществ 3: no benefits	B-R	Терапевтическая доза НМГ/НФГ не имеет преимуществ по сравнению со средней или профилактической дозой НМГ/НФГ [17, 18, 76] Therapeutic dose LMWH/UFH is not recommended over usual-care or prophylactic dose LMWH/UFH [17, 18, 76]
2b	B-R	У отдельных пациентов в критическом состоянии, госпитализированных по поводу COVID-19, добавление антиагреганта к профилактической дозе НМГ/НФГ может рассматриваться как средство для снижения смертности [30, 74] In select hospitalized critically ill COVID-19 patients add on treatment with an antiplatelet agent to prophylactic dose LMWH/UFH is not well established but might be considered to reduce mortality [30, 74]

Примечание: НМГ – низкомолекулярные гепарины; НФГ – нефракционированный гепарин; уровень доказательности B-R – доказательные данные среднего качества одного и более рандомизированного контролируемого исследования или метаанализ рандомизированного контролируемого исследования среднего качества [12].

Note: LMWH – low molecular weight heparins; UFH – unfractionated heparin; level of evidence B-R – medium-quality evidence from one or more randomized controlled trials or a meta-analysis of moderate-quality randomized controlled trials [12].

Ведение пациентов с острым тромбозом на фоне COVID-19 / Management of COVID-19 patients with acute thrombosis

Принципы лечения острых тромботических осложнений у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, аналогичны таковым у других госпитализированных пациентов. К ним относятся введение парентеральных антикоагулянтов и временная установка кава-фильтра при абсолютных противопоказаниях к антикоагулянтной терапии. Как обсуждалось ранее, ПОАК не могут быть использованы в связи с особенностями лекарственных взаимодействий и, как следствие, снижением их эффективности [77]. Особенностью пневмонии, вызванной COVID-19, является выраженный системный воспалительный ответ, а следовательно, в плазме крови пациентов значительно повышены концентрации фибриногена и фактора VIII, что влияет на интерпретацию концентрации АЧТВ, создавая псевдогепаринорезистентность [78]. Для пациентов, госпитализированных с COVID-19 и острым тромбозом, использование НМГ или НФГ имеет преимущества по сравнению с ПОАК. Для пациентов с высоким ИМТ можно рассмотреть возможность применения НМГ с поправкой на массу тела с контролем уровня анти-Ха активности для оценки адекватности дозы антикоагулянта. Для пациентов на фоне внутривенного введения НФГ мониторинг осуществляется с поправкой на массу тела и определением уровня анти-Ха активности, а не АЧТВ [2].

Ведение пациентов с COVID-19 с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией с тромбозом или без него / Management of COVID-19 patients with heparin-induced thrombocytopenia with or without thrombosis

Для госпитализированных пациентов с COVID-19 и подозрением на гепарин-индуцированную тромбоцитопению без тромбоза или с тромбозом (ГИТ/ГИТТ) или с подтвержденной ГИТ/ГИТТ принципы лечения должны соответствовать принципам госпитализированных пациентов без COVID-19. Старт терапии – парентеральный препарат не на основе гепарина (например, внутривенный прямой ингибитор тромбина, такой как аргатробан под контролем АЧТВ, или пентасакхарид фондапаринукс, вводимый в лечебных дозах 5–10 мг подкожно ежедневно, доза корректируется по массе тела). Продолжение терапии после подтверждения диагноза и стабилизации состояния – варфарин в фиксированной дозе на фоне стабилизации количества тромбоцитов [41]. Несмотря на то что ПОАК активно используются для лечения ГИТ/ГИТТ у госпитализированных пациентов без COVID-19, их следует избегать в качестве начальной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 из-за ранее описанного лекарственного взаимодействия с противовирусными препаратами, а также меньшей эффективности по сравнению с парентеральными антикоагулянтами [29].

Антитромботическая терапия больных, выписанных из стационара / Antithrombotic therapy of patients discharged from hospital

Несмотря на то что результаты ранних ретроспективных исследований у госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов указывали на низкий риск нежелательных явлений и смертности в течение до 45 дней после выписки из стационара, крупное проспективное исследование показало, что частота артериальных и венозных тромбоэмболических событий в течение 90 дней после выписки составляет 3,2 %, а уровень смертности от всех причин – 4,8 % [79–82]. У некоторых пациентов повышены маркеры гиперкоагуляции (высокая концентрация D-димера) [82] и сохраняется провоспалительный статус (высокая концентрация С-реактивного белка) [83], что повышает риск тромбоэмболических осложнений и смерти в период выздоровления.

Исследования показывают, что находящиеся в отделении интенсивной терапии пациенты с известными факторами риска тромбозов, такими как сердечно-сосудистые заболевания или заболевания почек, а также пациенты с оценкой риска по шкале IMPROVE VTE (англ. International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism; Международный регистр медицинской профилактики венозных тромбоэмболических осложнений) 4 балла или более, или с оценкой 2 или 3 балла плюс повышенная более чем в 2 раза концентрация D-димера, имеют высокий риск тромбоза и смертельного исхода после выписки [82, 84]. Шкала IMPROVE VTE с повышенной концентрацией D-димера или без него и IMPROVE-DD, которая включает повышенную в 2 и более раз концентрацию D-димера, прошли испытания в нескольких исследованиях с участием госпитализированных пациентов с COVID-19. В исследованиях эти модели использовали для выявления пациентов с высоким риском тромбоза и смертельного исхода, требующим последующей тромбопрофилактики [85, 86].

В рандомизированном исследовании MICHELLE оценка риска у госпитализированных пациентов проводилась с помощью шкалы IMPROVE VTE, где высоким риском считался набор 4 или более баллов или 2–3 балла с повышением концентрации D-димера в 2 и более раз. В исследование были отобраны пациенты с низким риском кровотечения. Результаты исследования показали достоверное преимущество 35-дневного курса ривароксабана в дозе 10 мг ежедневно по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии при выписке из стационара в снижении частоты тромботических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [87]. Беременным пациенткам, госпитализированным по поводу COVID-19, следует рассмотреть вопрос о тромбопрофилактике гепарином (предпочтительно НМГ) в течение 10–42 дней

Таблица 4. Рекомендации для пациентов с COVID-19, выписанных из стационара [модифицировано из 1].

Table 4. Recommendations for COVID-19 patients discharged from hospital [modified from 1].

Класс рекомендаций Class of recommendation	Уровень доказательности Level of evidence	Принципы ведения Principles of patient management
2b	B-R	У некоторых пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19, можно рассмотреть возможность назначения в течение приблизительно 30 дней после выписки профилактической дозы ривароксана для снижения риска венозной тромбоэмболии [82, 87] In select hospitalized COVID-19 patients, post-discharge treatment with prophylactic dose rivaroxaban for approximately 30 days may be considered to reduce VTE risk [82, 87]

Примечание: уровень доказательности B-R – доказательные данные среднего качества одного и более рандомизированного контролируемого исследования или метаанализ рандомизированного контролируемого исследования среднего качества [12].

Note: level of evidence B-R – medium-quality evidence from one or more randomized controlled trials or a meta-analysis of moderate-quality randomized controlled trials [12].

после выписки в зависимости от тяжести течения заболевания [43] (табл. 4).

Заключение / Conclusion

В проблеме противотромботической терапии у пациентов с COVID-19 по-прежнему остается много вопросов, которые отражены в последних клинических рекомендациях ISCH. Первый вопрос касается целесообразности использования антиагрегантов. Второй вопрос касается целесообразности использования пероральных антикоагулянтов у не-

госпитализированных пациентов с COVID-19, а также различий в их эффективности с антагонистами витамина К. В настоящем обзоре суммирована вся имеющаяся в мировой литературе в настоящий момент времени информация по данной проблеме, полученная с использованием принципов доказательной медицины.

Остаются также открытыми вопросы профилактического назначения НМГ/НФГ негоспитализированным пациентам, изменение дозы гепарина при переводе госпитализированных пациентов в отделение интенсивной терапии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 11.11.2022. В доработанном виде: 07.12.2022.	Received: 11.11.2022. Revision received: 07.12.2022.
Принята к печати: 09.12.2022. Опубликовано: 30.12.2022.	Accepted: 09.12.2022. Published: 30.12.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Для создания статьи использованы собственные средства авторов.	Authors' own funds were used to create the article.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Schulman S., Sholzberg M., Spyropoulos A.C. et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2214–25. <https://doi.org/10.1111/jth.15808>.
- Spyropoulos A.C., Connors J.M., Douketis J.D. et al. Good practice statements for antithrombotic therapy in the management of COVID-19: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2226–36. <https://doi.org/10.1111/jth.15809>.
- Piazza G., Campia U., Hurwitz S. et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2060–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.070>.
- Giannis D., Barish M.A., Goldin M. et al. Incidence of venous thromboembolism and mortality in patients with initial presentation of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):897–901. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02413-7>.
- Ilowite J., Lisker G., Greenberg H. Digital health technology and telemedicine-based hospital and home programs in pulmonary medicine during the COVID-19 pandemic. *Am J Ther.* 2021;28(2):e217–e223. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001342>.
- Jnr B.A. Use of telemedicine and virtual care for remote treatment in response to COVID-19 pandemic. *J Med Syst.* 2020;44(7):132. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01596-5>.
- Connors J.M., Brooks M.M., Sciruba F.C. et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272>.
- 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;121(7):944–54. <https://doi.org/10.1055/a-1414-5216>.
- Hozayen S.M., Zychowski D., Benson S. et al. Outpatient and inpatient

- anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101139. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101139>.
10. Flam B., Wintzell V., Ludvigsson J.F. et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med*. 2021;289(3):411–9. <https://doi.org/10.1111/joim.13205>.
 11. Rivera-Caravaca J.M., Buckley B.J., Harrison S.L. et al. Direct-acting oral anticoagulants use prior to COVID-19 diagnosis and associations with 30-day clinical outcomes. *Thromb Res*. 2021;205:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.06.014>.
 12. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. <https://doi.org/STR.0000000000000375>.
 13. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n311. <https://doi.org/10.1136/bmj.n311>.
 14. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
 15. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 16. Tritschler T., Mathieu M.-E., Skeith L. et al. Anticoagulant interventions in hospitalized patients with COVID-19: A scoping review of randomized controlled trials and call for international collaboration. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2958–67. <https://doi.org/10.1111/jth.15094>.
 17. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Patrick R Lawlor 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;385(9):790–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>.
 18. Spyropoulos A.C., Goldin M., Giannis D. et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>.
 19. Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H. et al. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2400>.
 20. Battistoni I., Francioni M., Morici N. et al. Pre- and in-hospital anticoagulation therapy in coronavirus disease 2019 patients: a propensity-matched analysis of in-hospital outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022;23(4):264–71. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001284>.
 21. Cohen S.L., Gianos E., Barish M.A. et al. Prevalence and predictors of venous thromboembolism or mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):1043–53. <https://doi.org/10.1055/a-1366-9656>.
 22. Di Castelnuovo A., Costanzo S., Antinori A. et al. Heparin in COVID-19 patients is associated with reduced in-hospital mortality: the multicenter Italian CORIST study. *Thromb Haemost*. 2021;121(8):1054–65. <https://doi.org/10.1055/a-1347-6070>.
 23. Ionescu F., Jaiyesimi I., Petrescu I. et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective propensity score-weighted analysis. *Eur J Haematol*. 2021;106(2):165–74. <https://doi.org/10.1111/ejh.13533>.
 24. Sholzberg M., da Costa B.R., Tang G.H. et al. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: a meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(8):e12638. <https://doi.org/10.1002/rth.212638>.
 25. Gonzalez-Porras J.R., Belhassen-Garcia M., Lopez-Bernus A. et al. Low molecular weight heparin is useful in adult COVID-19 inpatients. Experience during the first Spanish wave: observational study. *Sao Paulo Med J*. 2021;140(1):123–33. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0098.R1.08062021>.
 26. Meizlish M.L., Goshua G., Liu Y. et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis. *Am J Hematol*. 2021;96(4):471–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.26102>.
 27. Morici N., Podda G., Bircocchi S. et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(5):e13735. <https://doi.org/10.1111/eci.13735>.
 28. Smadja D.M., Bonnet G., Gendron N. et al. Intermediate- vs. standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted in medical ward: A propensity score-matched cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:747527. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.747527>.
 29. Lopes R.D., de Barros E. Silva P.G.M., Furtado R.H.M. et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4).
 30. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0).
 31. Berger J.S., Kornblith L.Z., Gong M.N. et al. Effect of P2Y12 inhibitors on survival free of organ support among non-critically ill hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(3):227–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23605>.
 32. Shen L., Qiu L., Liu D. et al. The association of low molecular weight heparin use and in-hospital mortality among patients hospitalized with COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(1):113–20. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07133-3>.
 33. Poli D., Antonucci E., Ageno W. et al. Low in-hospital mortality rate in patients with COVID-19 receiving thromboprophylaxis: data from the multicentre observational START-COVID Register. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):1013–21. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02891-w>.
 34. Zinellu A., Paliogiannis P., Carru C., Mangoni A.A. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci*. 2021;66(2):372–80. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.07.009>.
 35. Fumagalli S., Trevisan C., Del Signore S. et al. COVID-19 and atrial fibrillation in older patients: does oral anticoagulant therapy provide a survival benefit? – An insight from the GeroCovid registry. *Thromb Haemost*. 2022;122(1):105–12. <https://doi.org/10.1055/a-1503-3875>.
 36. Protasiewicz M., Reszka K., Kosowski W. et al. Anticoagulation prior to COVID-19 infection has no impact on 6 months mortality: A propensity score-matched cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(2):352. <https://doi.org/10.3390/jcm11020352>.
 37. Gozzo L., Viale P., Longo L. et al. The potential role of heparin in patients with COVID-19: beyond the anticoagulant effect. A review. *Front Pharmacol*. 2020;11:1307. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01307>.
 38. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00435-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00435-5).
 39. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
 40. Foerster K.I., Hermann S., Mikus G., Haefeli W.E. Drug–drug interactions with direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(8):967–80. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00879-x>.
 41. Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaar R. et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis. *Blood Adv*. 2022;6(2):664–71. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005945>.
 42. Robinson S., Longmuir K., Pavord S. Haematology of pregnancy. *Medicine*. 2017;45(4):251–5. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.002>.
 43. D'Souza R., Malhamé I., Teshler L. et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(9):1110–20. <https://doi.org/10.1111/aogs.13962>.
 44. Servante J., Swallow G., Thornton J.G. et al. Haemostatic and thromboembolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0>.
 45. Daru J., White K., Hunt B.J. COVID-19, thrombosis and pregnancy.

- Thromb Update*. 2021;5:100077. <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100077>.
46. Lee Y.R., Blanco D.D. Efficacy of standard dose unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese and non-morbidly obese critically ill patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(3):386–91. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1535-8>.
 47. Hendren N.S., De Lemos J.A., Ayers C. et al. Association of body mass index and age with morbidity and mortality in patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143(2):135–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936>.
 48. Sawadogo W., Tsegaye M., Gizaw A., Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Health*. 2022;5(1):10–8. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000375>.
 49. Hunt B.J. Hemostasis at extremes of body weight. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(7):632–9. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1661385>.
 50. Belančić A., Kresović A., Rački V. Potential pathophysiological mechanisms leading to increased COVID-19 susceptibility and severity in obesity. *Obes Med*. 2020;19:100259. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100259>.
 51. Wang T.-F., Milligan P.E., Wong C.A. et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):88–93. <https://doi.org/10.1160/TH13-01-0042>.
 52. He Z., Morrissey H., Ball P. Review of current evidence available for guiding optimal Enoxaparin prophylactic dosing strategies in obese patients – Actual Weight-based vs Fixed. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:191–4. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.022>.
 53. Liu Y., Du X., Chen J. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6–e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>.
 54. Miranda S., Le Cam-Duchez V., Benichou J. et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: a comparative study of two regimens of enoxaparin: the ITOHENOX study. *Thromb Res*. 2017;155:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.04.011>.
 55. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P., Talasaz A., 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>.
 56. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S. et al. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: a brief update to the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2022;162(1):213–25. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.006>.
 57. Cohoon K.P., Mahé G., Tafur A.J., Spyropoulos A.C. Emergence of institutional antithrombotic protocols for coronavirus 2019. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):510–7. <https://doi.org/10.1002/rth2.12358>.
 58. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(6):e545–e608. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>.
 59. Wang Y., Zhu F., Wang C. et al. Children hospitalized with severe COVID-19 in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e91–e94. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002739>.
 60. Cruz A.T., Zeichner S.L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200834. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>.
 61. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
 62. Goldenberg N.A., Sochet A., Albisetti M. et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099–105. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>.
 63. Sochet A.A., Morrison J.M., Jaffray J. et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19: A phase 2 trial. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022056726. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-056726>.
 64. Shafiee M.A., Hosseini S.F., Mortazavi M. et al. Anticoagulation therapy in COVID-19 patients with chronic kidney disease. *J Res Med Sci*. 2021;26:63. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_875_20.
 65. Fernandez P., Saad E.J., Barrionuevo A.D. et al. The incidence, risk factors and impact of acute kidney injury in hospitalized patients due to COVID-19. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(6):922–30.
 66. Stevens J.S., Velez J.C.Q., Mohan S. Continuous renal replacement therapy and the COVID pandemic. *Semin Dial*. 2021;34(6):561–6. <https://doi.org/10.1111/sdi.12962>.
 67. Arnold F., Westermann L., Rieg S. et al. Comparison of different anticoagulation strategies for renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):486. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02150-8>.
 68. Billett H., 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. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978>.
 69. Attallah N., Gupta S., Madhyastha R. et al. Anticoagulation in COVID-19 patients requiring continuous renal replacement therapy. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(3):100841. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100841>.
 70. Schünemann H.J., Cushman M., Burnett A.E. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198–225. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>.
 71. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Cook D., Meade M., Guyatt G. et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014475>.
 72. 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;19(9):2225–34. <https://doi.org/10.1111/jth.1545>.
 73. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher E.C., Bradbury C.A., McVerry B.J. et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777–89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>.
 74. REMAP-CAP Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Bradbury C.A., Lawler P.R., Stanworth S.J. et al. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(13):1247–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.2910>.
 75. Bikdeli B., Talasaz A.H., Rashidi F. et al. Intermediate-dose versus standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: 90-day results from the INSPIRATION randomized trial. *Thromb Haemost*. 2022;122(1):131–41. <https://doi.org/10.1055/a-1485-2372>.
 76. Oliynyk O., Barg W., Slifirczyk A. et al. Comparison of the effect of unfractionated heparin and enoxaparin sodium at different doses on the course of COVID-19-associated coagulopathy. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1032. <https://doi.org/10.3390/life11101032>.
 77. El-Ghiaty M.A., Shoaib S.M., El-Kadi A.O. Cytochrome P450-mediated drug interactions in COVID-19 patients: Current findings and possible mechanisms. *Med Hypotheses*. 2020;144:110033. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110033>.
 78. Vincent J.-L., Levi M., Hunt B.J. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med*. 2021;10(2):214–20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00455-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00455-0).
 79. Roberts L.N., Whyte M.B., Georgiou L. et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347–50. <https://doi.org/10.1182/blood.202008086>.
 80. Rashidi F., Barco S., Kamangar F. et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study. *Thromb Res*. 2021;198:135–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.001>.
 81. Patel R., Bogue T., Koshy A. et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342–6. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007938>.
 82. Giannis D., Allen S.L., Tsang J. et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838–47. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010529>.

83. Lui D.T.W., Li Y.K., Lee C.H. et al. A prospective study of the impact of glycaemic status on clinical outcomes and anti-SARS-CoV-2 antibody responses among patients with predominantly non-severe COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109232. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109232>.
84. Chioh F.W., Fong S.-W., Young B.E. et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife.* 2021;10:e64909. <https://doi.org/10.7554/eLife.6490>.
85. Spyropoulos A.C., Cohen S.L., Gianos E. et al. 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. <https://doi.org/10.1002/rth2.12486>.
86. Goldin M., Lin S.K., Kohn N. et al. External validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among inpatients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(4):1032–5. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02504-5>.
87. Ramacciotti E., Agati L.B., Calderaro D. et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8).

Сведения об авторах:

Слуханчук Екатерина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамила Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Цзиньбо Чжао – студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Шина Соперна – студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Шульман Сам – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор медицинского факультета Научно-исследовательского института тромбоза и атеросклероза, Университет Макмастера, Гамильтон, Онтарио, Канада; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-9043>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Элаами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор медицинского факультета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow Russia. E-mail: ekaterina@ginekologhirurg.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Jamila Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Andrey S. Shkoda – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Assistant, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Zhao Jinbo – Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia.

Sheena Soperna – Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia.

Sam Schulman – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-9043>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology, Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>. Scopus Author ID: 7003652413. Researcher ID: AAC-9695-2019.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.