

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 3

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Влияние COVID-19 на тромботические осложнения у онкологических больных

А.В. Воробьев¹, С.Э. Эйнуллаева¹, А.С. Бородулин¹, М.А. Шикина¹,
С.А. Алиев¹, А.Г. Солопова¹, В.Н. Галкин², А.Е. Иванов²,
В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, Д.В. Блинов^{1,3,4}, Ж.-К. Гри^{1,5},
И. Элалами^{1,6,7}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7;

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

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

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁶Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁷Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4

Для контактов: Александр Викторович Воробьев, e-mail: alvorobev@gmail.com

Резюме

Цель: изучить особенности тромботических осложнений у онкологических больных на фоне инфекции COVID-19, выявить наиболее значимые диагностические и прогностические критерии.

Материалы и методы. В рамках когортного нерандомизированного исследования проанализировано течение коронавирусной инфекции у 72 госпитализированных пациенток с раком тела матки (n = 22), раком шейки матки (n = 19), раком яичников (n = 24) и раком влагалища и вульвы (n = 7). Всем пациенткам, госпитализированным по поводу COVID-19, проводилось обследование и лечение в соответствии с актуальными на момент терапии Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Дополнительно однократно на 3–7-е сутки от момента госпитализации был взят анализ крови для определения уровня металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), активности ADAMTS-13, ингибитора ADAMTS-13 и уровня фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF).

Результаты. Средний возраст пациенток составил $56,96 \pm 7,55$ лет, срок госпитализации – от 7 до 19 ($13,0 \pm 3,79$) дней. Тяжесть заболевания определялась степенью поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), дыхательной недостаточностью и развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). При госпитализации КТ-2 было выявлено у 46 (63,9 %), КТ-3 – у 26 (36,1 %) пациенток. В отделение интенсивной терапии (ОИТ) было переведено 37 (51,4 %) пациенток. Диагностирован клинически выраженный тромбоз глубоких вен (ТГВ) у 9 (12,5 %) пациенток, у 4 (5,6 %) – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Из них 6 случаев ТГВ и 3 случая ТЭЛА оказались фатальными. Всего в результате развития острой сердечно-легочной недостаточности скончались 14 (19,44 %) пациенток. Соотношение vWF/ADAMTS-13 более 2,1 было выявлено у всех пациентов в ОИТ. У пациентов с ТГВ и ТЭЛА, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, это соотношение составило более 3,3 ($4,00 \pm 0,48$), а у всех 14 умерших пациенток – более 2,98.

Заключение. Венозная тромбоэмболия, включающая ТЭЛА и ТГВ, была выявлена как серьезное осложнение COVID-19. Возможность их раннего прогнозирования особенно важна, поскольку они могут привести к серьезным осложнениям,

таким как ДВС-синдром, ССВО, сердечно-легочная недостаточность и смерть. У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, заболевших COVID-19, выявлено не просто падение активности и уровня ADAMTS-13, но и синхронное увеличение уровня vWF. Соотношение уровней vWF/ADAMTS-13 может быть ранним индикатором тяжести состояния данных пациентов: соотношение vWF/ADAMTS-13 более 2,1 являлось общим для всех пациентов в ОИТ. Это свидетельствует о возможности использования этого критерия для раннего определения тех пациентов, которые могут нуждаться в более интенсивном уходе и медицинском вмешательстве.

Ключевые слова: COVID-19, тромботические осложнения, онкологические заболевания, ось vWF/ADAMTS-13, тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, ТГВ, синдром системного воспалительного ответа, ССВО

Для цитирования: Воробьев А.В., Эйнуллаева С.Э., Бородулин А.С., Шикина М.А., Алиев С.А., Солопова А.Г., Галкин В.Н., Иванов А.Е., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Блинов Д.В., Гри Ж.-К., Элалами И., Макацария А.Д. Влияние COVID-19 на тромботические осложнения у онкологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(3):286–299. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.519>.

COVID-19 impact on thrombotic complications in cancer patients

Alexander V. Vorobev¹, Sabina E. Einullaeva¹, Alexander S. Borodulin¹, Mariia A. Shikina¹, Said A. Aliev¹,
Antonina G. Solopova¹, Vsevolod N. Galkin², Alexander E. Ivanov², Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹,
Dmitry V. Blinov^{1,3,4}, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Ismail Elalamy^{1,6,7}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A bldg. 7, Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, 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;

⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁶Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

⁷Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France

Corresponding author: Alexander V. Vorobev, e-mail: alvorobev@gmail.com

Abstract

Aim: to study the features of thrombotic complications in cancer patients during COVID-19 infection, and identify the most significant diagnostic and prognostic criteria.

Materials and Methods. Within the framework of cohort non-randomized study, there were analyzed the course of coronavirus infection in 72 hospitalized patients with uterine cancer (n = 22), cervical cancer (n = 19), ovarian cancer (n = 24) as well as vaginal and vulvar cancer (n = 7). All patients hospitalized for COVID-19 were examined and treated in accordance with the Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)" effective at the time of therapy. Additionally, on days 3–7 after hospitalization, a blood test was performed once to determine the level of metalloproteinase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), ADAMTS-13 activity, ADAMTS-13 inhibitor and von Willebrand factor (vWF) level.

Results. It was shown that the average age of the patients was 56.96 ± 7.55 years, the length of hospitalization ranged from 7 to 19 (13.0 ± 3.79) days. The disease severity was assessed by the degree of lung tissue damage based on computed tomography (CT), respiratory failure and development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). During hospitalization, CT-2 was detected in 46 (63.9 %) patients, CT-3 – in 26 (36.1 %) patients; 37 (51.4 %) patients were transferred to the intensive care unit (ICU). Clinically significant deep vein thrombosis (DVT) was diagnosed in 9 (12.5 %) patients, and pulmonary embolism (PE) – in 4 (5.6 %) patients. Of these, 6 cases of DVT and 3 cases of PE were fatal. A total of 14 (19.44 %) patients deceased due to developing acute cardiopulmonary failure. A vWF/ADAMTS-13 ratio greater than 2.1 was found in all ICU patients. Despite anticoagulant therapy, patients with DVT and PE had this ratio higher than 3.3 (4.00 ± 0.48), whereas in all 14 deceased patients it exceeded 2.98.

Conclusion. Venous thromboembolism, including PE and DVT, has been identified as a serious complication of COVID-19. An opportunity to predict them early is of special importance because they may lead to serious complications such as disseminated intravascular coagulation, SIRS, cardiopulmonary failure, and death. In patients suffering from cancer infected with COVID-19, not only a decline in ADAMTS-13 activity and level was detected, but also a parallel increase in vWF level. A vWF/ADAMTS-13 ratio

may be an early indicator of COVID-19 severity in such patients: a vWF/ADAMTS-13 ratio exceeding 2.1 was common for all ICU patients. Hence, it evidences about a potential for using this parameter to early identify such risk patients who may require more intensive care and medical intervention.

Keywords: COVID-19, thrombotic complications, oncological diseases, vWF/ADAMTS-13 axis, pulmonary embolism, PE, deep vein thrombosis, DVT, systemic inflammatory response syndrome, SIRS

For citation: Vorobev A.V., Einullaeva S.E., Borodulin A.S., Shikina M.A., Aliev S.A., Solopova A.G., Galkin V.N., Ivanov A.E., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Blinov D.V., Gris J.-K., Elalamy I., Makatsariya A.D. COVID-19 impact on thrombotic complications in cancer patients. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(3):286–299. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.519>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ COVID-19 и онкологические заболевания ассоциированы с повышенным риском тромботических осложнений, который усиливается при их сочетании.
- ▶ Оба состояния вызывают гиперкоагуляцию и повышенную тромбогенность.
- ▶ Антикоагулянтная терапия эффективна для снижения тромботического риска.

Что нового дает статья?

- ▶ При COVID-19 у онкологических пациентов наблюдается увеличение уровня фактора фон Виллебранда (vWF) и дефицит металлопротеиназы ADAMTS-13.
- ▶ Ранним критерием тяжести состояния может считаться соотношение vWF/ADAMTS-13 более 2,1.
- ▶ Уровень ингибитора ADAMTS-13 был значительно выше у пациентов в отделении интенсивной терапии, особенно у скончавшихся, что является признаком прогрессирования синдрома системного воспалительного ответа, несмотря на проведение противовоспалительной терапии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Исследование улучшает понимание влияния COVID-19 на онкологических пациентов, что может воздействовать на стратегии лечения для этой группы пациентов.
- ▶ Определение соотношения vWF/ADAMTS-13 как раннего индикатора тяжести состояния может помочь в ранней диагностике тромботических осложнений и потенциально жизнеугрожающих состояний.
- ▶ Необходимо проведение дополнительных исследований для определения более точных протоколов лечения и прогнозирования риска тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями и COVID-19.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ COVID-19 and cancer are associated with a higher risk of thrombotic complications that further potentiates upon their combination.
- ▶ Both conditions cause hypercoagulability and increased thrombogenicity.
- ▶ Anticoagulant therapy is effective in lowering thrombotic risk.

What are the new findings?

- ▶ Cancer patients with COVID-19 experience elevated von Willebrand factor (vWF) level and metalloproteinase ADAMTS-13 deficiency.
- ▶ An early severity criterion in this case may be proposed as a vWF/ADAMTS-13 ratio exceeding 2.1.
- ▶ A prominent rise in ADAMTS-13 inhibitor level was observed in Intensive Care Unit (ICU) patients, especially in non-survivors being a sign for progression of systemic inflammatory response syndrome, despite of anti-inflammatory therapy.

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

- ▶ The study provides deeper insight into the impact of COVID-19 on cancer patients, which may influence treatment strategies in this patient group.
- ▶ Assessing vWF/ADAMTS-13 ratio as an early indicator of disease severity can assist in early diagnostics of thrombotic complications and potentially life-threatening conditions.
- ▶ The study data highlight a need for continuing investigations to propose more precise treatment protocols and predict a risk of thrombosis in cancer patients with COVID-19.

Введение / Introduction

Коронавирусная инфекция (COVID-19) и онкологические заболевания сами по себе ассоциированы с повышенным риском тромботических осложнений. Однако когда они сочетаются, риск может увеличиваться еще больше [1]. COVID-19 может вызывать выраженный системный воспалительный ответ, что обуславливает активацию системы гемостаза, особенно за счет усиления агрегации тромбоцитов, и приводит к состоянию гиперкоагуляции. Тромбоциты относи-

тельно быстро реагируют на присутствие патогенов, активируя окружающие иммунные клетки, что в значительной степени способствует развитию тромбоза, в том числе в микроциркуляторном русле, и внутрисосудистому свертыванию крови [2]. Также коронавирус может прямо воздействовать на эндотелий сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию и дополнительно увеличивая вероятность развития тромбоза [3]. Таким образом, онкологический процесс и коронавирусная инфекция имеют определенное сходство: оба заболевания приводят к возрастанию ри-

ска возникновения тромбоза, исключительно высокому уровню D-димера. Кроме того, онкологические больные более уязвимы к инфекции COVID-19 и имеют более высокий уровень смертности. У пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдается повышенная тромбогенность, обусловленная как самим заболеванием, так и связанными с ним факторами – приемом химиотерапевтических препаратов, таргетной терапии, оперативным лечением [4].

Сочетание этих двух состояний может экспоненциально увеличивать риск тромботических осложнений. Во-первых, системное воспаление, характерное для COVID-19, может усиливать тромбогенный потенциал, связанный с онкологическим заболеванием. Во-вторых, у большей части онкологических пациентов иммунная система скомпрометирована, что увеличивает их подверженность коронавирусной инфекции и тем самым усиливает гиперкоагуляционное состояние. Кроме того, системные воспалительные процессы и дисфункция эндотелия, вызванные COVID-19, могут прямо воздействовать на злокачественные клетки и их микроокружение, усиливая при этом тромбогенность.

Антикоагулянтная терапия показала свою высокую эффективность в снижении тромботических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией [5], что имеет жизненно важное значение для онкологических пациентов, поскольку может помочь предотвратить высокую заболеваемость и смертность от тромботических осложнений. Многочисленные исследования показали, что антикоагулянтная терапия, включающая низкомолекулярные гепарины (НМГ) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), может уменьшать тяжесть течения COVID-19 и улучшать прогноз у пациентов, в особенности с высоким тромботическим риском, таких как онкологические больные [6–8].

Таким образом, антикоагулянтная терапия играет важнейшую роль в управлении тромботическим риском у онкологических пациентов с COVID-19, и должна рассматриваться как основной элемент интегрального подхода к ведению этих пациентов.

Цель: изучить особенности тромботических осложнений у онкологических больных на фоне инфекции COVID-19, выявить наиболее значимые диагностические и прогностические критерии.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено когортное нерандомизированное исследование. Из 889 онкологических пациентов, которые были включены в наше исследование с 2014 г., на момент начала пандемии COVID-19 в 2020 г. контакт с целью получения информации был установлен с 695 из них. За период с 2020 по 2022 гг. подтверж-

денная коронавирусная инфекция была выявлена у 237 (34,1 %) пациентов, при этом у 165 инфекция протекала в легкой форме и не потребовала госпитализации. Тяжелая инфекция COVID-19, потребовавшая стационарного лечения, развилась у 72 (30,4 %) больных. Всем пациенткам, госпитализированным по поводу COVID-19, проводилось обследование и лечение в соответствии с актуальными на момент терапии Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [9–18].

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; диагностированное и верифицированное ранее онкологическое заболевание одного из следующих типов: рак яичников, тела матки, шейки матки, влагалища и вульвы; стационарное лечение по поводу диагностированной и верифицированной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет; известная аллергическая реакция (анафилактический шок, отек Квинке) на антикоагулянты, препараты химиотерапии; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Методы исследования / Study methods

В условиях стационара у всех обследованных пациенток измерены следующие лабораторные показатели: 1) концентрация D-димера иммунотурбидиметрическим (на приборе латекс-тест Dimertest, Agen, Австралия) или ELISA (иммуноферментным анализом, ИФА) методом; для здоровых людей референсные значения D-димера < 550 мкг FEU/л (мкг фибриноген-эквивалентных единиц); 2) содержание С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим или ELISA методом; для здоровых людей референсные значения СРБ < 5 мг/л; 3) уровень интерлейкина-6 (англ. interleukin, IL-6) ELISA методом; референсные значения IL-6 для здоровых людей составляют 0–7,0 пг/мл.

Дополнительно однократно на 3–7-е сутки от момента госпитализации сухой стерильной иглой в вакуумные пробирки в соотношении кровь:реагент = 9:1 производили отбор проб венозной крови для определения значений металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), активности ADAMTS-13, ингибитора ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF). В качестве антикоагулянта был использован цитрат натрия с концентрацией 0,109 моль/л (3,2 %).

С помощью набора TECHNOZYM® ADAMTS-13 Activity ELISA (Technoclone GmbH, Австрия) был про-

анализирован количественный уровень активности ADAMTS-13; у здоровых людей диапазон лабораторных показателей активности ADAMTS-13 составляет 0,5–1,6 МЕ/мл, уровня ADAMTS-13 – 410–1410 МЕ/л. Определение ингибитора ADAMTS-13 осуществлялось набором TECHNOZYME® ADAMTS-13 INH ELISA (Technoclone GmbH, Австрия); у здоровых людей референсные значения ингибитора ADAMTS-13 < 0,4 МЕ/мл. Определение vWF количественным методом проводилось с помощью ИФА набором TECHNOZYME® (Technoclone GmbH, Австрия); у здоровых людей референсные значения vWF составляют 500–2000 МЕ/л. Также рассчитывали отношение vWF/ADAMTS-13.

У всех пациентов устанавливали степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) на оборудовании Siemens (Германия), GE Healthcare (США) и Toshiba/Canon Medical Systems Company (Япония). Степень поражения легочной ткани определяли по эмпирической визуальной шкале, принятой во время пандемии новой коронавирусной инфекции: КТ-1 – легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25 %; КТ-2 – умеренная пневмония, поражено 25–50 % легких; КТ-3 – среднетяжелая пневмония, поражено 50–75 % легких; КТ-4 – тяжелая форма пневмонии, поражено > 75 % легких.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского университета, протокол № 34-20 от 09.12.2020.

Лечение / Treatment

В соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [9–18] всем пациентам с первого дня госпитализации проводилась противовирусная, противовоспалительная, дезинтоксикационная и гепато-гастропротективная терапия; кроме того, была назначена антикоагулянтная терапия препаратами НМГ в профилактической дозе 4000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки. Коррекция дозы НМГ осуществлялась на основании измерения уровня D-димера в динамике, уровень более 2500–4000 мкг/л являлся критерием увеличения дозы от 10000 МЕ до 12000 МЕ в сутки. Дальнейшее увеличение дозировки НМГ осуществлялось консилиумом с привлечением врачей отделения интенсивной тера-

пии (ОИТ), максимальная доза антикоагулянтов (НМГ), которая была назначена пациенткам с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), составляла по 8000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки.

Статистический анализ / Statistical analysis

Данные пациенток вносились в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica Ultimate Academic 10 Russian for Windows (StatSoft Inc., США). Статистический анализ включал в себя расчёт описательных статистик: средней величины (M) и среднеквадратического отклонения (σ). Для проверки статистической значимости факторов с учетом небольшого объема выборки использовали U-критерий Манна-Уитни (с проверкой нормальности распределения по Критерию Шапиро-Уилка): $p \leq 0,05$ свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, $p > 0,05$ – об отсутствии статистических различий.

Результаты / Results

Проанализировано течение коронавирусной инфекции у 72 госпитализированных пациенток с раком тела матки ($n = 22$), раком шейки матки ($n = 19$), раком яичников ($n = 24$) и раком влагалища и вульвы ($n = 7$). Средний возраст пациенток составил $56,96 \pm 7,55$ лет, срок госпитализации – от 7 до 19 ($13,0 \pm 3,79$) дней (табл. 1).

Тяжесть заболевания у пациентов определялась степенью поражения легочной ткани по данным КТ, дыхательной недостаточностью и развитием синдрома

Таблица 1. Сроки госпитализации обследованных больных.

Table 1. Length of hospitalization in the examined patients.

Срок госпитализации, дней Hospitalization period, days	n (%)
7	4 (5,56)
8	9 (12,50)
9	8 (11,11)
10	2 (2,78)
11	2 (2,78)
12	8 (11,11)
13	3 (4,17)
14	6 (8,33)
15	9 (12,5)
16	6 (8,33)
17	4 (5,56)
18	6 (8,33)
19	5 (6,94)

системного воспалительного ответа (ССВО). При госпитализации КТ-2 было выявлено у 46 (63,9 %) пациенток, КТ-3 – у 26 (36,1 %). В ОИТ было переведено 37 (51,4 %) пациенток.

Измерение содержания D-димера и СРБ производили в день поступления, на 3-й, 7-й, 10-й и 14-й день, если пациент не был выписан ранее. Уровень IL-6 измеряли только у пациентов ОИТ на 3-й (n = 37) и 14-й (n = 30) день (табл. 2).

Значимых различий на 3-й день в содержании D-димера (p = 0,089) и СРБ (p = 0,062) выявлено не было, однако отмечено достоверное нарастание концентраций D-димера и СРБ на 7-й день (p < 0,01). В контрольных точках (10-й и 14-й день) существенной динамики значений D-димера (p = 0,103 и p = 0,072, соответственно) не наблюдали, в то время как уровень СРБ достоверно (p = 0,033) снижался на 10-й день и достоверно нарастал (p = 0,027) на 14-й день, что связано с тем, что на тот момент в стационаре находились пациенты в наиболее тяжелом состоянии в условиях ОИТ. Также не было выявлено значимых различий в динамике содержания IL-6 (p = 0,14), что может быть связано с тем, что этот параметр изначально исследовали только у пациентов в тяжелом состоянии, помещенных в ОИТ.

Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, были диагностированы клинически выраженные ТГВ у 9 (12,5 %) пациенток и у 4 (5,6 %) – ТЭЛА. Из них 6 случаев ТГВ и 3 случая ТЭЛА оказались фатальными. Всего в результате развития острой сердечно-легочной недостаточности скончались 14 (19,44 %) пациенток, из них 3 – на 16-й день госпитализации, 3 – на 17-й, 3 – на 18-й и 4 – на 19-й день госпитализации.

Дополнительной задачей нашего исследования было выяснение роли оси vWF/ADAMTS-13 в прогнозировании течения коронавирусной инфекции у онкологических больных. С этой целью на 3–7-е сутки от момента госпитализации у всех определяли значения ADAMTS-13, активности ADAMTS-13, ингибитора ADAMTS-13 и уровень vWF, а также рассчитывали соотношение vWF/ADAMTS-13 (табл. 3).

Следует обратить внимание на очень большой разброс показателей оси vWF/ADAMTS-13 среди госпитализированных пациентов (n = 72); однако если проанализировать результаты только тех пациентов, которые были помещены в ОИТ (n = 37), то соотношение vWF/ADAMTS-13 возрастает, а разброс всех параметров значительно уменьшается (табл. 4).

Все параметры оси vWF/ADAMTS-13 достоверно (p < 0,01) различались у пациентов, находящихся на стационарном лечении (n = 35), и у помещенных в ОИТ (n = 37).

Таким образом, у онкологических пациентов на фоне COVID-19 не только развивается дополнительный дефицит активности и уровня ADAMTS-13, но и происходит синхронное увеличение содержания vWF. Мы можем высказать гипотезу, что ранним критерием тяжести состояния онкологических пациентов на фоне коронавирусной инфекции может быть соотношение vWF/ADAMTS-13 более 2,1, что было выявлено у всех пациентов в ОИТ. При этом у 13 пациентов, у которых, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, впоследствии развились ТГВ и ТЭЛА, это соотношение уже на 3–7-й день госпитализации составляло более 3,3 (4,0 ± 0,48), т. е. оценка этого соотношения может иметь предиктивное значение.

Таблица 2. Динамика содержания D-димера, C-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (IL-6).

Table 2. Dynamics of D-dimer, C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) level.

Показатель Parameter M ± σ	День госпитализации / Day of hospitalization				
	1-й / day 1 n = 72	3-й / day 3 n = 72	7-й / day 7 n = 68	10-й / day 10 n = 49	14-й / day 14 n = 30
D-димер, мкг/л / D-dimer, µg/L	2825,60 ± 1366,5	2439,22 ± 1204,00	4011,01 ± 1027,10	4563,64 ± 2645,40	3640,32 ± 1641,60
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	11,18 ± 2,40	14,82 ± 4,30	20,95 ± 11,07	13,47 ± 7,90	20,83 ± 8,70
IL-6, пг/мл / IL-6, pg/ml	19,94 ± 7,95	–	–	–	17,91 ± 9,25

Таблица 3. Показатели оси vWF/ADAMTS-13 у всех 72 обследованных пациенток на 3–7-е сутки от момента госпитализации.

Table 3. Parameters of vWF/ADAMTS-13 axis for all 72 patients examined on days 3–7 after hospitalization.

Показатель Parameter	Референсные значения Reference values	M ± σ
Уровень ADAMTS-13, МЕ/л / ADAMTS-13 level, IU/L	410–1410	889,60 ± 186,31
Активность ADAMTS-13, МЕ/мл / ADAMTS-13 activity, IU/ml	0,5–1,6	0,68 ± 0,40
Ингибитор ADAMTS-13, МЕ/мл / ADAMTS-13 inhibitor, IU/ml	< 0,4	6,72 ± 3,41
Уровень vWF, МЕ/л / vWF level, IU/L	500–2000	1935,57 ± 382,92
Соотношение vWF/ADAMTS-13 / vWF/ADAMTS-13 ratio	–	2,38 ± 0,99

Таблица 4. Показатели оси vWF/ADAMTS-13 у 37 пациенток отделения реанимации на 3–7-е сутки от момента госпитализации.**Table 4.** Parameters of vWF/ADAMTS-13 axis for 37 patients in intensive care unit on days 3–7 after hospitalization.

Показатель Parameter	Референсные значения Reference values	M ± σ
Уровень ADAMTS-13, МЕ/л / ADAMTS-13 level, IU/L	410–1410	738,35 ± 107,88
Активность ADAMTS-13, МЕ/мл / ADAMTS-13 activity, IU/ml	0,5–1,6	0,35 ± 0,16
Ингибитор ADAMTS-13, МЕ/мл / ADAMTS-13 inhibitor, IU/ml	< 0,4	9,45 ± 2,03
Уровень vWF, МЕ/л / vWF level, IU/L	500–2000	2258,16 ± 182,61
Соотношение vWF/ADAMTS-13 / vWF/ADAMTS-13 ratio	–	3,16 ± 0,74

Что еще более показательно, у пациентов с фатальной коронавирусной инфекцией ($n = 14$) показатели оси vWF/ADAMTS-13 были в еще большей степени смещены в сторону угнетения активности ADAMTS-13 и достоверно различались ($p < 0,01$) как у пациентов, находящихся на стационарном лечении ($n = 35$), так и у пациентов, помещенных в ОРИТ, но выживших ($n = 23$) (табл. 5).

Следует обратить внимание, что у всех пациентов, помещенных в ОИТ ($n = 37$), соотношение vWF/ADAMTS-13 было более 2,1 ($3,16 \pm 0,74$), а у всех 14 умерших больных это соотношение было еще выше ($p < 0,01$) – $2,98 (3,8 \pm 0,6)$. Также следует обратить внимание на существенно увеличенные значения ингибитора ADAMTS-13 у пациентов ОИТ и особенно у умерших пациентов, которые, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, реализовывались в рамках развития ССВО.

Обсуждение / Discussion

Наше исследование по изучению течения коронавирусной инфекции у онкологических больных было несравнительным, что означает, что мы сосредоточились на обследованной нами ранее группе пациентов, не сравнивая их с пациентами, не страдающими от онкологических заболеваний. Однако мы рассмотрели различные лабораторные показатели, оценили эффективность антикоагулянтной терапии, тромботические осложнения и исход заболевания. Наше исследование позволило глубже понять, как коронавирусная инфекция влияет на пациентов с онкологи-

ческими заболеваниями, и какие могут быть особенности ее течения и реакции на лечение у этих пациентов. Однако отсутствие сравнительной группы означает, что мы не можем делать выводы о том, как эти особенности отличаются от течения заболевания у пациентов без онкологических заболеваний. Для этого потребовались бы дополнительные, сравнительные исследования. Тем не менее исключительное фокусирование на онкологических пациентах предоставило нам возможность глубоко исследовать вопросы влияния системы гемостаза, иммунной системы, а также роли оси vWF/ADAMTS-13 в определении тяжести состояния пациентов, что является особенно важным для ранней диагностики тромботических осложнений и потенциально фатальных ДВС-синдрома и ССВО в этой особенно уязвимой группе пациентов.

В исследовании I. Léonard-Lorant с соавт. было показано, что пациенты с инфекцией COVID-19 и ТЭЛА имели более высокие уровни D-димера, чем пациенты без ТЭЛА (6110 ± 4905 мкг/л против 1920 ± 3674 мкг/л, соответственно; $p < 0,001$) [19]. Такие пациенты чаще ($p < 0,001$) нуждались в интенсивной терапии – $24/32$ (75 %) против $24/74$ (32 %) и чаще ($p < 0,001$) получали НМГ перед КТ-ангиографией – $25/32$ (78 %) против $17/74$ (23 %). У этих пациентов уровень D-димера, превышающий 2660 мкг/л, был определен как пороговый с чувствительностью в 100 % и специфичностью в 67 %, т. е. был обнаружен у 49 из 74 пациентов без эпизода ТЭЛА при КТ-ангиографии.

Данные этого исследования согласуются и с нашими результатами относительно повышения уровня D-димера и частотой тромботических осложнений.

Таблица 5. Показатели оси vWF/ADAMTS-13 у 14 скончавшихся от COVID-19 пациенток.**Table 5.** Parameters of vWF/ADAMTS-13 axis for 14 COVID-19 non-survivors.

Показатель Parameter	Референсные значения Reference values	M ± σ
Уровень ADAMTS-13, МЕ/л / ADAMTS-13 level, IU/L	410–1410	648,3 ± 67,4
Активность ADAMTS-13, МЕ/мл / ADAMTS-13 activity, IU/ml	0,5–1,6	0,2 ± 0,1
Ингибитор ADAMTS-13, МЕ/мл / ADAMTS-13 inhibitor, IU/ml	< 0,4	11,2 ± 1,4
Уровень vWF, МЕ/л / vWF level, IU/L	500–2000	2407,9 ± 130,9
Соотношение vWF/ADAMTS-13 / vWF/ADAMTS-13 ratio	–	3,8 ± 0,6

N. Brito-Dellan с соавт. проанализировали данные 1629 госпитализированных онкологических пациентов с COVID-19. Были сделаны выводы, что недавняя противоопухолевая терапия, активный опухолевый процесс, а также подтипы рака высокого тромботического риска и фактор госпитализации в ОИТ были связаны с повышенным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и ТЭЛА [20]. Подробнее было описано течение заболевания у 184 онкологических пациентов в ОИТ с коронавирусной пневмонией. Фатальный исход был зарегистрирован у 23 (13 %), 22 (12 %) были выписаны из ОИТ с улучшением, и 139 (76 %) все еще находились в ОИТ на момент наблюдения. Все пациенты получали стандартные дозы тромбопрофилактики. У 57 (31 %) при проведении ангиографии и/или дуплексного ультразвукового исследования (УЗИ) была подтверждена ВТЭ в 27 % и артериальный тромбоз – в 3,7 %. Наиболее часто была выявлена ТЭЛА – у 25 пациентов.

Исследование F. Yang с соавт. было направлено на анализ клинических характеристик и исходов у онкологических больных с COVID-19, оно включало данные 52 пациентов, средний возраст которых составил 63 (34–98) года [21]. Из них у 33 (63,5 %) больных состояние было оценено как средней тяжести, а у 19 (36,5 %) как тяжелое/критическое. У 33 (63,5 %) пациентов были сопутствующие заболевания, чаще всего наблюдалась артериальная гипертензия (17,0–51,5 %). Средние уровни D-димера, СРБ, прокальцитонина и лактатдегидрогеназы составляли 2,8 мг/л, 70,5 мг/л, 0,3 нг/мл и 318 ЕД/л соответственно, при этом у пациентов с тяжелым/критическим состоянием эти показатели были достоверно выше. Осложнения наблюдались у 29 (55,8 %) больных: признаки реактивного гепатита – у 19 (36,5 %), острый респираторный дистресс-синдром – у 9 (17,3 %), сепсис – у 8 (15,4 %), повреждение миокарда – у 8 (15,4 %), почечная недостаточность – у 4 (7,7 %), синдром полиорганной дисфункции – у 3 (5,8 %). Из 52 пациентов 11 (21,2 %) умерли. По результатам исследования было отмечено, что уровень инфицирования коронавирусом у пациентов с онкологическими заболеваниями был выше, чем у населения в целом, а также в этой группе чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19 и неблагоприятные исходы.

В нашем исследовании были получены аналогичные данные по уровню тромботических осложнений и частоте фатальных исходов и тяжести коронавирусной инфекции в целом.

Согласно анализу европейского открытого исследования по регистру пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (англ. Lean European Open Survey on SARS-CoV-2, LEOSS), включающего 435 онкологических больных и 2636 пациентов, не страдающих раком с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, мужской пол, пожилой возраст и активное злокачественное новообразо-

вание, были связаны с более высокими показателями смертности [22]. В исследование было включено больше мужчин, чем женщин (59,5 % против 40,5 %); наиболее распространенной возрастной категорией были пациенты 56–65 лет (20 %). Сравнивая выживаемость обеих групп, онкологические больные показали достоверно худший исход: выживаемость на 30-е сутки составила 77 % (95 % доверительный интервал (ДИ) = 74,35–79,45) и 70,5 % (95 % ДИ = 64,2–76,4) у неонкологических и онкологических больных соответственно. По оценкам методики Каплана–Мейера, у пациентов, получавших интенсивную терапию, 30-дневная выживаемость составила 56,5 % (95 % ДИ = 51,5–62) у неонкологических больных и 54,5 (95 % ДИ = 42,9–60,1; $p = 0,077$) у онкологических больных. Смертность от COVID-19 была значительно ниже, чем у онкологических больных (14 %, 367/2636 против 22,5 %, 97/435). После коррекции на другие факторы риска смертность была сопоставимой.

В рамках нашего исследования мы не могли оценить влияние пола на частоту тромботических осложнений, так как все пациентки в нашем исследовании были женщинами.

Был проведен метаанализ, включающий 86 исследований (33970 пациентов), из которых 66 (28173 пациента, средний возраст: 62,6 года, 60,1 % мужчин, 19,4 % пациентов ОИТ) были включены в количественный анализ [23]. Общая оценка распространенности клинически выявляемой ВТЭ составила 14,1 % (95 % ДИ = 11,6–16,9), при ультразвуковом скрининге – 40,3 % (95 % ДИ = 27,0–54,3), а без скрининга – 9,5 % (95 % ДИ = 7,5–11,7). Анализ подгрупп выявил высокую гетерогенность: распространенность ВТЭ составила 7,9 % (95 % ДИ = 5,1–11,2) в группах, не находящихся в ОИТ, и 22,7 % (95 % ДИ = 18,1–27,6) у пациентов, находящихся в ОИТ. Распространенность ТЭЛА у пациентов, не находящихся в ОИТ, и у пациентов, находящихся в ОИТ, составила 3,5 % (95 % ДИ = 2,2–5,1) и 13,7 % (95 % ДИ = 10,0–17,9). Важно, что пациенты, у которых развилась ВТЭ, имели более высокие уровни D-димера (средневзвешенная разница 3,26 мкг/мл; 95 % ДИ = 2,76–3,77), чем пациенты без ВТЭ.

В нашем исследовании частота тромботических осложнений была ниже, что с одной стороны, может быть связано с исключением такого фактора риска, как мужской пол у нашей когорты пациентов, с другой, в более агрессивной антикоагулянтной терапии, направленной на профилактику тромбозов. Так, в нашем исследовании ТГВ произошел у 9 (12,5 %) пациенток и ТЭЛА – у 4 (5,6 %).

Когортное исследование N.M. Kuderer с соавт. включало данные о 928 пациентах в возрасте 18 лет и старше из США, Канады и Испании с активным или предшествующим злокачественным новообразованием и подтвержденной инфекцией COVID-19 [24]. Их

средний возраст составлял 66 (57–76) лет, и 50 % составляли мужчины. Наиболее распространенными видами рака были рак молочной железы (21 %) и рак предстательной железы (16 %). Независимые факторы риска, которые были связаны с 30-дневной смертностью, включали возраст (увеличивается каждые 10 лет; отношение шансов (ОШ) = 1,84; 95 % ДИ = 1,53–2,21), статус курильщика (ОШ = 1,60; 95 % ДИ = 1,03–2,47), мужской пол (ОШ = 1,63; 95 % ДИ = 1,07–2,48), количество сопутствующих заболеваний (2 против 0: ОШ = 4,50; 95 % ДИ = 1,33–15,28), статус по шкале ECOG (ECOG performance score – пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного, разработана Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) [25]) группы 2 или выше (ОШ = 3,89; 95 % ДИ = 2,11–7,18), наличие активного злокачественного новообразования (ОШ = 5,20; 95 % ДИ = 2,77–9,77).

Однако есть ряд исследований, в которых частота тромбозов у онкологических пациентов была сопоставима с частотой у больных без онкологических заболеваний. Это свидетельствует о том, что хотя у пациентов с онкологическими заболеваниями и COVID-19 есть дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений, само наличие онкологического заболевания не обязательно приводит к дополнительному повышению риска тромбоза по сравнению с пациентами без онкологии. Однако это не отменяет необходимость особого внимания к профилактике и обнаружению тромбозов у онкологических пациентов с COVID-19, учитывая их общую уязвимость к этим осложнениям.

В одном из первых исследований, посвященных изучению частоты тромбозов и кровотечений у онкологических пациентов, которые были госпитализированы из-за COVID-19, неонкологические пациенты ($n = 353$) и онкологические ($n = 45$) были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности госпитализации и частоте попадания в ОИТ [26]. Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями были лимфопролиферативные заболевания (17,8 %), рак желудочно-кишечного тракта (15,6 %), рак легких (13,3 %) и рак уrogenитального тракта (13,3 %). На 28-й день наблюдения кумулятивная частота тромботических событий составила 18,2 % (95 % ДИ = 10,2–27,9) в группе неонкологических пациентов и 14,2 % (95 % ДИ = 4,7–28,7) у онкологических. Совокупная частота крупных и фатальных кровотечений на 28-й день составила 20,8 % (95 % ДИ = 12,1–31,0) у неонкологических больных и 19,5 % (95 % ДИ = 5,5–39,8) в группе больных раком. У 3 пациентов развились смертельные кровотечения, все они были в когорте без рака. Однако общая выживаемость была достоверно ниже в группе онкологических пациентов ($p = 0,038$).

В рамках нашего исследования не сообщалось о случаях клинически выраженных кровотечений, однако были зарегистрированы петехиальные кровоизлияния в местах подкожных инъекций НМГ, а также нетяжелые, легко купируемые носовые и десневые кровотечения.

В исследовании С. Fenіoux с соавт. было продемонстрировано, что пациенты с активным раком и без него, которые были госпитализированы из-за COVID-19, имели схожие результаты с точки зрения смертности, частоте попадания в ОИТ или развитию тромбоза/кровотечения [27]. В частности, симптоматический ТГВ возник у 1,6 % пациентов с активным раком по сравнению с 1,0 % неонкологических пациентов, однако симптоматическая ТЭЛА была диагностирована у 3,2 % против 8,5 % соответственно. Обе группы имели сходные лабораторные показатели: повышение уровня маркеров воспаления и прокоагулянтных факторов. Также следует отметить, что у 2 пациентов во время госпитализации по поводу COVID-19 была выявлена опухолевая прогрессия. Смертность в сравниваемых группах составила 20 % против 22,6 % ($p = 0,72$).

Сходные данные были получены и в исследовании В. Obispo с соавт., проведенном в Испании, в котором не было выявлено существенных различий, связанных с кумулятивной частотой тромбоза между онкологическими и неонкологическими пациентами: 9,8 % против 5,80 % [28]. Таким образом, дополнительный протромботический эффект COVID-19 не был, очевидно, продемонстрирован у онкологических пациентов.

Исследование А. Li с соавт. было направлено на попытку стратификации факторов риска у онкологических пациентов с коронавирусной инфекцией [29]. В исследование были включены данные 2804 онкологических пациентов, госпитализированных с COVID-19. Частота венозной и артериальной тромбоземболии (АТЕ) составила 7,6 % и 3,9 % соответственно. Частота ВТЭ, но не АТЕ, была выше у пациентов, недавно получавших противоопухолевую терапию. В процессе исследования был введен специальный термин CoVID-TE, поскольку были выявлены дополнительные факторы риска развития венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) у данной группы больных. Так, факторами риска являлись: подтип рака от высокого до очень высокого риска по шкале Khorana (+1 балл), анамнез ВТЭ (+2 балла), госпитализация в ОИТ (+2 балла), повышение уровня D-димера (+1 балл), недавнее противоопухолевое лечение (+1 балл) и неиспаноязычная этническая принадлежность (+1 балл). В соответствии с этой шкалой все пациенты были разделены на группу низкого риска 0–2 балла ($n = 1423$) и высокого риска 3+ балла ($n = 1034$). ВТЭ развилась у 4,1 %, ТЭЛА – у 2,3 % пациентов с низким риском и у 11,3 % и 5,5 % паци-

ентов с высоким риском (95 % ДИ = 0,63–0,71) соответственно. По сравнению с пациентами с низким риском развития ВТЭ, пациенты с высоким риском развития ВТЭ также имели и более высокий риск кровотечения (0,4 % против 3,29 %) и смертности (3,19 % против 5 %).

В нашем исследовании в соответствии со шкалой CoVID-TE в группу низкого риска вошли 16 (22,2 %) пациенток, и у них на фоне проводимого лечения не было тромботических осложнений; в группу высокого риска вошли 56 (77,8 %), и среди них было 16,07 % ТГВ и 7,14 % случаев ТЭЛА, что сопоставимо с данными А. Li с соавт. [29].

Однако более значимой в отношении прогнозирования риска тромбозов была оценка параметров оси vWF/ADAMTS-13. Так, в нашем исследовании у онкологических пациентов на фоне COVID-19 не только развивался дополнительный дефицит активности и уровня ADAMTS-13, но и происходило синхронное увеличение уровня vWF, и ранним критерием тяжести состояния онкологических пациентов на фоне коронавирусной инфекции может быть соотношение vWF/ADAMTS-13 более 2,1, а у пациентов с ТГВ и ТЭЛА это соотношение составляло 3,3 (4,0 ± 0,48).

Заключение / Conclusion

Венозная тромбоземболия, включающая ТЭЛА и ТГВ, была выявлена как важное осложнение COVID-19 в процессе углубления наших знаний о заболевании. Первые исследования показали, что пациенты, госпитализированные в ОИТ с тяжелыми фор-

мами COVID-19, имели высокий риск развития тромботических осложнений. Возможность раннего прогнозирования ТГВ и ТЭЛА особенно важно, поскольку это может привести к серьезным осложнениям, таким как ДВС-синдром, ССВО, сердечно-легочная недостаточность и смерть. В целом, эти данные подчеркивают важность агрессивной профилактики и тщательного мониторинга на предмет ВТЭ у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Результаты многочисленных исследований также коррелируют с нашими данными и подчеркивают необходимость не только изучения факторов риска, но и активного проведения профилактики тромбоземболических осложнений. Они также оправдывают дальнейший анализ и оптимизацию протоколов антитромботической терапии для пациентов с COVID-19.

У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, заболевших COVID-19, наблюдаются серьезные изменения в уровне и активности ADAMTS-13 и vWF – двух ключевых элементов в процессе свертывания крови. У таких пациентов происходит не просто падение активности и уровня ADAMTS-13, но и синхронное увеличение уровня vWF.

Мы можем высказать гипотезу, что соотношение vWF/ADAMTS-13 может быть ранним индикатором тяжести состояния данных пациентов. В частности, мы обнаружили, что соотношение vWF/ADAMTS-13 более 2,1 является общим для всех пациентов в ОИТ. Это свидетельствует о возможности использования этого критерия для раннего определения тех пациентов, которые могут нуждаться в более интенсивном уходе и медицинском вмешательстве.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.04.2024. В доработанном виде: 23.05.2024.	Received: 23.04.2024. Revision received: 23.05.2024.
Принята к печати: 11.06.2024. Опубликовано онлайн: 20.06.2024.	Accepted: 11.06.2024. Published online: 20.06.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
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 interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского университета, протокол № 34-20 от 09.12.2020.	The study design was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, protocol No. 34-20 dated of December 9, 2020.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа будут доступны по методологически обоснованному запросу. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик alvorobev@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code will be available at methodologically sound request. Requests should be sent to the mailbox alvorobev@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Thachil J., Khorana A., Carrier M. Similarities and perspectives on the two C's – Cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1161–7. <https://doi.org/10.1111/jth.15294>.
- Sciaudone A., Corkrey H., Humphries F., Koupenova M. Platelets and SARS-CoV-2 during COVID-19: immunity, thrombosis, and beyond. *Circ Res.* 2023;132(10):1272–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321930>.
- Vassiliou A.G., Vrettou C.S., Keskinidou C. et al. Endotheliopathy in acute COVID-19 and long COVID. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8237. <https://doi.org/10.3390/ijms24098237>.
- Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost.* 2023;21(6):1397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.02.029>.
- Chandra A., Chakraborty U., Ghosh S., Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J.* 2022;98(1159):395–402. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-139923>.
- Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
- Lecumberri R., Marcos-Jubilar M., Guillén C. Thromboprophylaxis in patients with cancer and COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(11):744–5. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.08.006>.
- Gulati S., Hsu C.Y., Shah S. et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Systemic anticancer therapy and thromboembolic outcomes in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *JAMA Oncol.* 2023;9(10):1390–400. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2934>.
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 166 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 227 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 262 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_MP_COVID-19_%28v10%29.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 225 с. Режим доступа: https://rmapo.ru/uploads/korona/MP_COVID-19-v11.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 232 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 237 с. Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 233 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 249 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. [Дата обращения: 15.04.2024].
- Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F. et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-Dimer levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189–E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>.
- Brito-Dellán N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Support Care Cancer.* 2022;30(10):8491–500. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07098-z>.
- Yang F., Shi S., Zhu J. et al. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2067–73. <https://doi.org/10.1002/jmv.25972>.
- Rüthrich M.M., Giessen-Jung C., Borgmann S. et al.; LEOSS Study Group. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol.* 2021;100(2):383–93. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04328-4>.
- Nopp S., Moik F., Jilma B. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178–91. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>.
- Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
- Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–55.
- Patell R., Bogue T., Bindal P. et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2349–57. <https://doi.org/10.1111/jth.15018>.
- Fenioux C., Allenbach Y., Vozy A. et al. Differences of characteristics and outcomes between cancer patients and patients with no active cancer hospitalised for a SARS-CoV-2 infection. *Bull Cancer.* 2021;108(6):581–8. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.03.004>.
- Obispo B., Rogado J., Muñoz-Rivas N. et al.; Infanta Leonor Thrombosis Research Group. Prevalence of thrombosis in patients with cancer and SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 2022;159(5):234–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.08.002>.
- Li A., Kuderer N.M., Hsu C.Y. et al.; CCC19 consortium. The CoVID-TE risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2522–32. <https://doi.org/10.1111/jth.15463>.

References:

- Thachil J., Khorana A., Carrier M. Similarities and perspectives on the two C's – Cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2021;19(5):1161–7. <https://doi.org/10.1111/jth.15294>.
- Sciaudone A., Corkrey H., Humphries F., Koupenova M. Platelets and SARS-CoV-2 during COVID-19: immunity, thrombosis, and beyond. *Circ Res.* 2023;132(10):1272–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321930>.
- Vassiliou A.G., Vrettou C.S., Keskinidou C. et al. Endotheliopathy in acute COVID-19 and long COVID. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8237. <https://doi.org/10.3390/ijms24098237>.
- Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. *J Thromb Haemost.* 2023;21(6):1397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.029>.
- Chandra A., Chakraborty U., Ghosh S., Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J.* 2022;98(1159):395–402. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-139923>.
- Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):e334–e347. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).
- Lecumberri R., Marcos-Jubilar M., Guillén C. Thromboprophylaxis in patients with cancer and COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(11):744–5. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.08.006>.
- Gulati S., Hsu C.Y., Shah S. et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Systemic anticancer therapy and thromboembolic outcomes in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *JAMA Oncol.* 2023;9(10):1390–400. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2934>.
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. 166 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (03.09.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 8 (03.09.2020)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. 227 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 9 (26.10.2020)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. 236 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 10 (08.02.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 262 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Vremennye_MP_COVID-19_%28v.10%29.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 11 (07.05.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 225 p. (In Russ.). Available at: https://rmapo.ru/uploads/korona/MP_COVID-19-v11.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 12 (21.09.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 12 (21.09.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 232 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 13 (14.10.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 237 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP_COVID-19_V13.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (27.12.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 14 (27.12.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 233 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 245 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (18.08.2022). [Vremennye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 16 (18.08.2022)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 249 p. (In Russ.). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. [Accessed: 15.04.2024].
- Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F. et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-Dimer levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189–E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>.
- Brito-Dellán N., Tsoukalas N., Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Support Care Cancer.* 2022;30(10):8491–500. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07098-z>.
- Yang F., Shi S., Zhu J. et al. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2067–73. <https://doi.org/10.1002/jmv.25972>.
- Rüthrich M.M., Giessen-Jung C., Borgmann S. et al.; LEOSS Study Group. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome—an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol.* 2021;100(2):383–93. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04328-4>.
- Nopp S., Moik F., Jilma B. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178–91. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>.
- Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. COVID-19 and Cancer

- Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
25. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–55.
 26. Patell R., Bogue T., Bindal P. et al. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2349–57. <https://doi.org/10.1111/jth.15018>.
 27. Fenioux C., Allenbach Y., Vozy A. et al. Differences of characteristics and outcomes between cancer patients and patients with no active cancer hospitalised for a SARS-CoV-2 infection. *Bull Cancer*. 2021;108(6):581–8. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.03.004>.
 28. Obispo B., Rogado J., Muñoz-Rivas N. et al.; Infanta Leonor Thrombosis Research Group. Prevalence of thrombosis in patients with cancer and SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(5):234–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.08.002>.
 29. Li A., Kuderer N.M., Hsu C.Y. et al.; CCC19 consortium. The CoVID-TE risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2522–32. <https://doi.org/10.1111/jth.15463>.

Сведения об авторах:

Воробьев Александр Викторович – 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: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Эйнуллаева Сабина Элхан кызы – студент 6-го курса ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0732-6808>.

Бородулин Александр Сергеевич – студент 6-го курса ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2902-8541>.

Шикина Мария Александровна – студент 6-го курса ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9212-6598>.

Алиев Саид Алиевич – студент 6-го курса ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4314-2395>.

Солопова Антонина Григорьевна – 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/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Галкин Всеволод Николаевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Иванов Александр Евгеньевич – к.м.н., зав. отделением диагностики и лечения заболеваний молочной железы и репродуктивной системы № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6734-1207>.

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 Джамиля Хизриевна – 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.

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. Газа», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

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.

Элалами 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 Университета 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; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ); Заслуженный врач Российской Федерации; Почетный профессор Венского Университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Alexander V. Vorobev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Sabina E. Einullaeva – 6th year Student, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0732-6808>.

Aleksandr S. Borodulin – 6th year Student, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2902-8541>.

Mariia A. Shikina – 6th year Student, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9212-6598>.

Said A. Aliev – 6th year Student, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4314-2395>.

Antonina G. Solopova – 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/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Vsevolod N. Galkin – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Alexander E. Ivanov – MD, PhD, Head of the Department of Diagnostics and Treatment of Breast and Reproductive System Diseases No. 1, Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6734-1207>.

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.

Jamiliya 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.

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.

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, Department of 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; Vice-President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (RSOG); Honorary Doctor of the Russian Federation; Emeritus Professor of the University of Vienna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.