

УДК 616.14-005.6/.7-02:616.988

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956>

# Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Р. Е. Калинин<sup>1</sup>, И. А. Сучков<sup>1</sup>, А. Б. Агапов<sup>2✉</sup>, Н. Д. Мжаванадзе<sup>1, 3</sup>,  
В. О. Поваров<sup>1</sup>, А. А. Никифоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Рязань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция (НКИ) характеризуется развитием катастрофической коагулопатии с возникновением тромботических и геморрагических осложнений. Выбор оптимального антикоагулянта у данных пациентов остается актуальным вопросом.

**Цель.** Оценить факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), эффективность и безопасность различных вариантов антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с НКИ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование, которое включило 370 пациентов с НКИ: 1 группа — больные, получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ) — 190 человек, 2 группа — больные, получавшие нефракционированный гепарин (НФГ) — 123 человека, 3 группа — пациенты, принимавшие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) — 57 человек. Проводилась оценка клинико-anamnestических данных, частоты тромботических и геморрагических осложнений. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и зарегистрировано на платформе [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

**Результаты.** Наличие хронических заболеваний вен повышает риск развития ВТЭО у пациентов с НКИ в 6,433 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,167–19,093) раза ( $p = 0,001$ ), применение НФГ вместо НМГ или ПОАК — в 3,542 (95% ДИ 1,149–10,916) раза ( $p = 0,028$ ), применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — в 5,925 (95% ДИ 2,034–17,26) раза ( $p = 0,001$ ), высокий уровень Д-димера — в 2,024 (95% ДИ 1,231–3,33) раза ( $p = 0,005$ ). Уровень С-реактивного белка и ферритина на фоне лечения НКИ снижается у всех пациентов, но их наименьшие показатели зарегистрированы у пациентов, получавших НМГ (С-реактивный белок — 5,8 (1,7–15,0) мг/л,  $p = 0,004$ ; ферритин — 364 (324–497) мкг/л,  $p = 0,001$ ). Уровень фибриногена зарегистрирован на более низком уровне у пациентов 1 группы по сравнению со 2 и 3 группами (2,43 (1,9–3,52) г/л против 3,37 (2,8–4,92) г/л и 4,1 (2,8–5,25) г/л соответственно,  $p = 0,002$ ). Высокая частота тромбозов легочной артерии без установленного источника зарегистрирована у пациентов, получавших НФГ — 11,4% случаев, при этом частота проведения ИВЛ в группе НФГ расценена как высокая — 21% случаев.

**Заключение.** Факторами риска развития ВТЭО у пациентов с НКИ являются как факторы, типичные для ВТЭО в целом (ожирение, хронические заболевания вен, повышенный уровень Д-димера), так и факторы, специфические для НКИ (ИВЛ, гиповентиляция). Эффективным и безопасным антикоагулянтом в этой группе пациентов являются НМГ, продемонстрировавшие низкую частоту развития ВТЭО и геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция; антикоагулянтная терапия; тромбозы; кровотечения; COVID-19

## Для цитирования:

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О., Никифоров А.А. Анализ факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 2. С. 243–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956>

# Analysis of Risk Factors of Venous Thromboembolic Complications and of Different Variants of Anticoagulant Therapy in Patients with New Coronavirus Infection

Roman E. Kalinin<sup>1</sup>, Igor' A. Suchkov<sup>1</sup>, Andrey B. Agapov<sup>2</sup>✉, Nina D. Mzhavanadze<sup>1, 3</sup>, Vladislav O. Povarov<sup>1</sup>, Aleksandr A. Nikiforov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;

<sup>2</sup> Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation;

<sup>3</sup> Ryazan Region City Clinical Emergency Hospital, Ryazan, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** A new coronavirus infection (NCI) is characterized by catastrophic coagulopathy with development of thrombotic and hemorrhagic complications. The choice of an optimal anticoagulant in these patients remains an important issue.

**AIM:** To evaluate risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC), effectiveness and safety of different variants of anticoagulant therapy (ACT) in patients with NCI.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective study was conducted that involved 370 patients with NCI: group 1 — patients who received low molecular weight heparin (LMWH) — 190 people, group 2 — patients who received unfractionated heparin (UFH) — 123 people, group 3 — patients who took direct oral anticoagulants (DOAC) — 57 individuals. Clinical and anamnestic data, frequency of thrombotic and hemorrhagic complications were evaluated. The study was approved by the Local Ethics Committee and was registered on ClinicalTrials.gov. platform.

**RESULTS:** The existence of chronic venous diseases increases the risk of development of venous thromboembolism (VTE) in patients with NCI 6.433 times (95% confidence interval (CI) 2.167–19.093) ( $p = 0.001$ ), use of UFH instead of LMWH or DOAC — 3.542 times (95% CI 1.149–10.916) ( $p = 0.028$ ), use of artificial lung ventilation (ALV) — 5.925 times (95% CI 2.034–17.26) ( $p = 0.001$ ), high D-dimer level — 2.024 times (95% CI 1.231–3.33) ( $p = 0.005$ ). The level of C-reactive protein and ferritin decreased in all patients in the course of treatment for NCI, with the lowest levels in patients receiving LMWH (C-reactive protein — 5.8 (1.7–15.0) mg/l,  $p = 0.004$ ; ferritin — 364 (324–497)  $\mu$ g/l,  $p = 0.001$ ). Lower fibrinogen levels were recorded in patients of group 1 compared to groups 2 and 3 (2.43 (1.9–3.52) g/l versus 3.37 (2.8–4.92) g/l and 4.1 (2.8–5.25) g/l, respectively,  $p = 0.002$ ). A high frequency of pulmonary embolism with unspecified source was recorded in patients receiving UFH — 11.4% of cases, with this, the frequency of using ALV in the group with UFH was evaluated as high — 21% of cases.

**CONCLUSION:** Risk factors of VTEC in patients with NCI are both factors typical of VTEC in general (obesity, chronic vein diseases, elevated D-dimer level), and factors specific of NCI (ALV, hypoventilation). Effective and safe anticoagulants in this group of patients are LMWH that demonstrated low frequency of development of VTEC and of hemorrhagic complications.

**Keywords:** *new coronavirus infection; anticoagulant therapy; thrombosis; bleedings; COVID-19*

## For citation:

Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB, Mzhavanadze ND, Povarov VO, Nikiforov AA. Analysis of Risk Factors of Venous Thromboembolic Complications and of Different Variants of Anticoagulant Therapy in Patients with New Coronavirus Infection. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):243–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110956>

Received: 17.09.2022

Accepted: 13.01.2023

Published: 30.06.2023

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ — антикоагулянтная терапия  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения  
ГБУРОГКБСМП — Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»  
ГБУ РО ОКБ — Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница»  
ДИ — доверительный интервал  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
КТ — компьютерная томография  
МНО — международное нормализованное отношение  
НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких

НКИ — новая коронавирусная инфекция  
НМГ — низкомолекулярный гепарин  
НФГ — нефракционированный гепарин  
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОШ — отношение шансов  
ПВ — протромбиновое время  
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СРБ — С-реактивный белок  
ТГВ — тромбоз глубоких вен  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
COVID-19 — инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных компонентов лечения новой коронавирусной инфекции (НКИ; син.: инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, COVID-19) является антикоагулянтная терапия (АКТ), которая зарекомендовала себя при лечении и профилактике тромботических осложнений [1–3]. Выбор антикоагулянта является актуальным вопросом, так как необходимо учитывать не только привычные анамнестические данные: сопутствующая патология, вес пациента, факторы риска тромботических осложнений, но и новые патофизиологические процессы при НКИ [4, 5]. К привычной триаде Вирхова присоединяются «цитокиновый шторм», синдром активации макрофагов, эндотелиальная дисфункция [6, 7]. При ведении больных с НКИ проводится оценка не только показателей коагулограммы, но и маркеров воспаления, которые ранее не рассматривались рутинно при проведении АКТ [8, 9]. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение НКИ» разделяют варианты АКТ на низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированный гепарин (НФГ) и прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) [6]. Вопрос о выборе оптимального антикоагулянта остается спорным у больных с НКИ. Таким образом, рассмотрение различных вариантов АКТ у пациентов с НКИ является важным вопросом для оптимизации эффективности и безопасности комплексного лечения.

**Цель** — оценка факторов риска венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО), эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование на базе двух «ковидных» госпиталей: Государственного бюджетного

учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» (ГБУ РО ОКБ) и Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГБУ РО ГКБСМП). Исследование прошло одобрение Локального этического комитета при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И. П. Павлова (протокол заседания № 3 от 11 октября 2021 г.) и зарегистрировано на платформе [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (идентификатор NCT05143567). При поступлении все пациенты подписали Информированное согласие.

В исследование включено 370 пациентов с НКИ, перенесших заболевание с июня 2021 г. по январь 2022 г.

### **Критерии включения:**

- мужчины и женщины старше 18 лет, у которых был положительный тест полимеразной цепной реакции на COVID-19;
- наличие вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) легких.

### **Критерии не включения:**

- возраст менее 18 лет;
- у женщин: беременность или кормление грудью;
- крайне тяжелые, агонирующие пациенты;
- наличие исходной тромбоцитопении;
- невозможность назначения АКТ.

Лечение пациентов проводилось согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение НКИ» [6]. Помимо АКТ, все пациенты при поступлении получали патогенетическое лечение (глюкокортикостероиды), этиотропную терапию (противовирусные препараты), симптоматическую терапию (жаропонижающие препараты, мукоактивные, бронхолитические средства), оксигенотерапию.

Всем пациентам проводилась оценка клинико-анамнестических данных (сопутствующая патология, объем поражения лёгких, тяжесть НКИ), лабораторных показателей, исходное ультразвуковое дуплексное

сканирование (при поступлении пациента с НКИ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также всем пациентам с НКИ в конце лечения на предмет скрининга ВТЭО).

В зависимости от вариантов АКТ пациенты были разделены на 3 группы:

**1 группа** — больные, получавшие НМГ — 190 чел.;

**2 группа** — больные, получавшие НФГ — 123 чел.;

**3 группа** — пациенты, получавшие ПОАК — 57 чел.

Группы были сопоставимы по возрасту, но при анализе пола во всех группах женщин было больше, чем мужчин (табл. 1). При анализе вариантов АКТ зарегистрировано, что НМГ часто применялись в ковидном госпитале ГБУ РО ГКБСМП (97,4%

случаев), а НФГ — в ковидном госпитале ГБУ РО ОКБ (70,2% случаев), тогда как ПОАК — с одинаковой частотой в обоих госпиталях (58,9% и 41,1% случаев соответственно). Следует отметить, что в участвующих в исследовании ковидных госпиталях пациенты с сопоставимой частотой ( $p > 0,05$ ) получали этиотропное, патогенетическое, симптоматическое лечение согласно рекомендациям. Несмотря на выявленные различия в АКТ в двух ковидных госпиталях, пациенты были сопоставимы по объему вирусного поражения легких и степени тяжести НКИ, что рассматривается как интегральная клиническая характеристика и в совокупности характеризует сатурацию, гемодинамику, данные КТ легких.

**Таблица 1.** Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией в исследуемых группах

Параметры	Группа НМГ	Группа НФГ	Группа ПОАК	p
n	190	123	57	—
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет	63 (56–70)	61 (51–68)	63 (53–71)	0,213
Мужской пол, n (%)	85 (4,7)	35 (28,2)	15 (26,8)	<b>0,003</b>
Медицинское учреждение, n (%)				<b>&lt; 0,001</b>
- ГБУ РО ОКБ	5 (2,6)	87 (70,2)	33 (58,9)	
- ГБУ РО ГКБСМП	185 (97,4)	37 (29,8)	23 (41,1)	
Степень поражения легких по результатам КТ, n (%)				<b>0,025</b>
- 0	11 (5,8)	0 (0)	2 (3,6)	
- 1	43 (22,6)	23 (18,5)	11 (19,6)	
- 2	81 (42,6)	53 (42,7)	17 (30,4)	
- 3	45 (23,7)	37 (29,8)	24 (42,9)	
- 4	10 (5,3)	11 (8,9)	2 (3,6)	
Степень тяжести НКИ, n (%)				<b>0,021</b>
- Легкая	21 (11,1)	6 (4,8)	7 (12,5)	
- Средняя	94 (49,5)	50 (40,3)	19 (33,9)	
- Тяжелая	58 (30,5)	48 (38,7)	26 (46,4)	
- Крайне тяжелая	17 (8,9)	20 (16,1)	4 (7,1)	

*Примечание:* ГБУ РО ГКБСМП — Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО ОКБ — Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», КТ — компьютерная томография, НКИ — новая коронавирусная инфекция, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

При анализе анамнестических данных в исследуемых группах наблюдается триада наиболее частых сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь, ожирение и сахарный диабет (табл. 2). Статистически значимые различия в группах зарегистрированы по наличию ожирения и фибрилляции предсердий: пациентов с ожирением, принимавших ПОАК, было значительно меньше, чем среди получавших парентеральные антикоагулянты, а для фибрилляции предсердий наблюдается обратная тенденция. Пациенты, поступавшие в стационар с известным ранее нарушением ритма, продолжали получать ПОАК в стационаре.

В динамике оценивалась частота тромботических осложнений и кровотечений, летальность.

Статистический анализ базовых результатов клинического исследования проводился в программе IBM SPSS Statistics ver. 26 (SPSS: An IBM Company, США). Анализ качественных показателей производился с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона и Фишера. Оценка распределения количественных показателей проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка ( $p > 0,05$ ). В связи с распределением показателей, отличным от нормального, средние значения были представлены медианой

**Таблица 2.** Сопутствующая патология у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в исследуемых группах

Параметры	Группа НМГ	Группа НФГ	Группа ПОАК	p
n	190	123	57	–
Ожирение, n (%)	<b>76 (40)</b>	<b>66 (53,2)</b>	<b>9 (16,1)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Гипертоническая болезнь, n (%)	151 (79,5)	96 (77,4)	44 (78,6)	0,91
Сахарный диабет, n (%)	59 (31,1)	43 (35)	15 (26,8)	0,531
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	48 (25,3)	26 (21)	19 (33,9)	0,178
Фибрилляция предсердий, n (%)	<b>30 (15,8)</b>	<b>17 (13,7)</b>	<b>57 (100)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Онкология, n (%)	22 (11,6)	9 (7,3)	5 (8,9)	0,431
Бронхиальная астма, n (%)	6 (3,2)	9 (7,3)	3 (5,4)	0,252
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	<b>15 (7,9)</b>	<b>2 (1,6)</b>	<b>0</b>	<b>0,007</b>
Язвенная болезнь желудка, n (%)	11 (5,8)	13 (10,5)	3 (5,4)	0,245
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	16 (8,5)	9 (7,3)	5 (8,9)	0,904
Хроническая болезнь почек, n (%)	<b>39 (20,5)</b>	<b>7 (5,6)</b>	<b>6 (10,7)</b>	<b>0,001</b>
Хронические заболевания вен, n (%)	<b>16 (8,4)</b>	<b>19 (15,3)</b>	<b>2 (3,6)</b>	<b>0,030</b>
Венозные тромбозомболические осложнения, n (%)	<b>4 (2,1)</b>	<b>12 (9,7)</b>	<b>0</b>	<b>0,001</b>

Примечание: НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

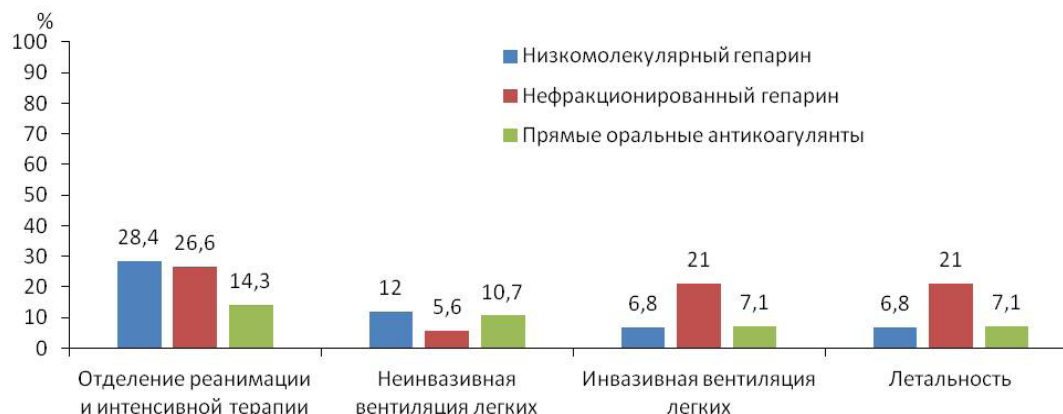
(Me) и межквартильным интервалом (Q1–Q3), а анализ проводился с использованием критериев Уилкоксона, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса ( $p < 0,05$ ). Для определения анализа факторов риска развития ВТЭО проведен однофакторный и многофакторный анализ. Его результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За время стационарного лечения у некоторых пациентов, несмотря на проводимое лечение, происходило ухудшение состояния, и данных больных переводили в ОРИТ для усиления кислородной поддержки (рис. 1). В ОРИТ количество пациентов,

находившихся на неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), было меньше во 2 группе, при этом в данной группе оказалось наибольшее число пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в целом, чем в 1 и 3 группах (21% случаев против 7% случаев,  $p < 0,001$ ). Перевод больного на ИВЛ ухудшал прогноз на выздоровление, во 2 группе наблюдалась высокая летальность — 21% случаев.

По анализируемым лабораторным параметрам общего анализа крови, коагулограммы и биохимического анализа крови исследуемые группы были сопоставимы между собой. При этом у всех пациентов имели место высокие концентрации провоспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ), ферритина) и коагуляционных показателей (фибриногена и Д-димера, табл. 3).



**Рис. 1.** Частота госпитализации в ОРИТ, применение НИВЛ и ИВЛ, летальность пациентов с новой коронавирусной инфекцией в группах исследования.



**Таблица 3.** Лабораторные показатели пациентов с новой коронавирусной инфекцией в исследуемых группах при поступлении (Me(Q1-Q3))

Параметры	Норма	Группа НМГ	Группа НФГ	Группа ПОАК	р
п	–	190	123	57	–
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5–5,5	4,8 (4,4–5,1)	4,7 (4,3–5,0)	4,5 (4,2–4,8)	0,103
Гемоглобин, г/л	110–160	135 (122–145)	138 (129–147)	132 (125–140)	0,325
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0–10,0	6,7 (4,7–9,2)	6,8 (4,9–9,0)	7,6 (5,4–11,7)	0,194
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	<b>100–400</b>	<b>189 (144–260)</b>	<b>195 (167–257)</b>	<b>236 (174–322)</b>	<b>0,016</b>
СОЭ, мм/час	2–18	23 (11–33)	19 (8–34)	27 (15–43)	0,082
СРБ, мг/л	$\leq 5$	57,8 (24,0–101,3)	66,3 (38,0–126,9)	47,7 (17,2–104,4)	0,412
Ферритин, мкг/л	10–200	738 (210–967)	848 (596–953)	432,5 (278–884)	0,371
АЧТВ, с	12,6–28,7	34,3 (25,9–36,8)	33,75 (27,8–40,5)	30,9 (27,8–36,8)	0,541
Протромбиновое время, с	9,8–12,2	13,2 (12,2–14,2)	12,4 (11,2–13,4)	11,85 (11,0–13,0)	0,251
Фибриноген, г/л	1,8–3,5	6,2 (5,4–6,8)	5,5 (3,28–5,55)	4,4 (3,0–5,66)	0,061
МНО	0,81–1,25	1,11 (1,03–1,2)	1,06 (0,98–1,14)	1,06 (0,98–1,14)	0,301
Д-димер, мг/л	$\leq 0,5$	0,68 (0,4–0,75)	0,62 (0,37–1,01)	0,54 (0,39–0,84)	0,214

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок

В конце стационарного лечения на фоне комплексной терапии НКИ отмечено снижение концентрации СРБ и ферритина у всех пациентов, но наименьшая концентрация достигнута у пациентов 1 группы, получавших НМГ (СРБ — 5,8 (1,7–15) мг/л,  $p = 0,004$ ), ферритин — 364 (324–497) мкг/л,  $p = 0,001$ ). Также уровень фибриногена статистически значимо был меньше

у пациентов, получавших НМГ (1 группа), чем у пациентов, получавших НФГ и ПОАК (2,43 (1,9–3,52) г/л против 3,37 (2,8–4,92) г/л и 4,1 (2,8–5,25) г/л соответственно,  $p = 0,002$ ). Д-димер оставался повышенным во всех группах исследования, что указывает на гиперкоагуляционное состояние в организме после лечения НКИ и необходимость продолжения АКТ в амбулаторном периоде.

**Таблица 4.** Лабораторные показатели пациентов с новой коронавирусной инфекцией в исследуемых группах в конце стационарного лечения (Me(Q1-Q3))

Параметры	Норма	Группа НМГ	Группа НФГ	Группа ПОАК	р
п	–	190	123	57	–
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5–5,5	4,5 (4,1–4,9)	4,5 (4,1–4,8)	4,3 (4,0–4,6)	0,064
Гемоглобин, г/л	110–160	127 (115–137)	130 (120–142)	127 (120–135)	0,156
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,0–10,0	10,2 (8,3–12,7)	10,5 (8,1–13,6)	9,9 (7,6–11,8)	0,313
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	100–400	219 (176–303)	258 (184–323)	235 (178–308)	0,372
СОЭ, мм/час	2–18	14 (6–20)	10 (2–22)	13 (3–24)	0,159
СРБ, мг/л	$\leq 5$	<b>5,8 (1,7–15,0)</b>	<b>10,6 (4,1–13,4)</b>	<b>9,1 (4,6–19,7)</b>	<b>0,004</b>
Ферритин, мкг/л	10–200	<b>364 (324–497)</b>	<b>578 (367–986)</b>	<b>579 (402–952)</b>	<b>0,001</b>
АЧТВ, с	12,6–28,7	34,5 (26,3–37,0)	29,6 (25,9–36,9)	27,3 (24,8–32,8)	0,081
Протромбиновое время, с	9,8–12,2	12,0 (11,1–13,0)	11,6 (10,9–12,7)	11,7 (10,9–12,6)	0,160
Фибриноген, г/л	1,8–3,5	<b>2,4 (1,9–3,5)</b>	<b>3,4 (2,8–4,9)</b>	<b>4,1 (2,8–5,3)</b>	<b>0,002</b>
МНО	0,81–1,25	1,01 (0,95–1,09)	1,00 (0,93–1,08)	1,05 (0,98–1,14)	0,471
Д-димер, мг/л	$\leq 0,5$	0,52 (0,36–0,65)	0,58 (0,27–0,83)	0,70 (0,45–0,90)	0,388

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок

На основании анамнестических данных и проводимого лечения НКИ нами проведен однофакторный и многофакторный анализ факторов риска развития ВТЭО (табл. 5). Многофакторный анализ продемонстрировал, что наличие хронических заболеваний вен (ХЗВ) у пациента повышает риск развития ВТЭО в

6,433 (95% ДИ 2,167–19,093) раза ( $p = 0,001$ ), применение НФГ вместо НМГ или ПОАК — в 3,542 (95% ДИ 1,149–10,916) раза ( $p = 0,028$ ), применение ИВЛ — в 5,925 (95% ДИ 2,034–17,260) раза ( $p = 0,001$ ), высокий уровень Д-димера — в 2,024 (95% ДИ 1,231–3,330) раза ( $p = 0,005$ ).

**Таблица 5.** Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,02 (0,982–1,060)	0,296	–	–
Пол				
- мужской	0,482 (0,155–1,495)	0,206	–	–
- женский	2,075 (0,669–6,435)			
НИВЛ	0,533 (0,069–4,125)	0,547	–	–
ИВЛ	<b>9,353 (3,478–25,153)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>5,925 (2,034–17,260)</b>	<b>0,001</b>
Ожирение	<b>7,137 (2,293–22,208)</b>	<b>0,001</b>	<b>4,282 (1,230–14,906)</b>	<b>0,022</b>
ХЗВ	<b>8,91 (3,264–24,326)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>6,433 (2,167–19,093)</b>	<b>0,001</b>
Вид АКТ:				
- НМГ	<b>0,255 (0,082–0,790)</b>	<b>0,018</b>	0,882 (0,092–8,463)	0,914
- НФГ	<b>5,645 (1,964–16,223)</b>	<b>0,001</b>	<b>3,542 (1,149–10,916)</b>	<b>0,028</b>
- ПОАК	0,318 (0,041–2,436)	0,27	–	–
Исходные значения коагулограммы:				
- АЧТВ	1,025 (0,9999–1,050)	0,051	1,009 (0,982–1,037)	0,503
- ПВ	0,913 (0,682–1,224)	0,543	–	–
- Фибриноген	0,846 (0,652–1,096)	0,205	–	–
- МНО	1,041 (0,586–1,851)	0,891	–	–
- Д-димер	<b>1,945 (1,304–2,902)</b>	<b>0,001</b>	<b>2,024 (1,231–3,330)</b>	<b>0,005</b>

*Примечания:* АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — инвазивная вентиляция легких, МНО — международное нормализованное отношение, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОШ — отношение шансов, ПВ — протромбиновое время, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ХЗВ — хроническое заболевание вен

Частота тромботических и геморрагических осложнений в исследуемых группах за период стационарного лечения представлена в таблице 6. У пациентов 2 группы зарегистрировано наибольшее количество ВТЭО. Обращает внимание то, что частота изолированной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) без верифицированного источника в нижних конечностях у пациентов, получавших НФГ, зарегистрирована на относительно высоком уровне — 11,4% случаев, что указывает на возможную причину большого количества пациентов в данной группе на ИВЛ — 21% случаев. У пациентов, получавших ПОАК (3 группа), зарегистрирован только 1 (1,8%) случай тромбоза глубоких вен (ТГВ).

При анализе геморрагических осложнений наибольшее количество кровотечений наблюдалось во 2 группе и было представлено желудочно-кишечными, бронхиальными кровотечениями. Несмотря на проводимое лечение, во 2 группе во всех случаях больших кровотечений исход был летальный. Частота значимых

кровотечений была сопоставима во всех группах. Частота малых кровотечений была выше у пациентов, принимавших НФГ, — 17,9% случаев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Применение АКТ у больных с НКИ имеет большое значение с учетом патогенеза COVID-19, при котором *тромбоз и воспаление тесно связаны между собой*. К традиционным факторам риска ВТЭО (ожирение, иммобилизация, гормональная терапия, оперативное лечение и т. д.) у этих пациентов присоединяются новые: инфекционное заболевание, оксигенотерапия, гиповентиляция, гипертермия [10].

По данным нашего исследования, ведущая триада сопутствующей патологии представлена *ожирением, гипертонической болезнью и сахарным диабетом*. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, получавших парентеральные антикоагулянты (1 и 2

**Таблица 6.** Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в исследуемых группах за период стационарного лечения

Виды осложнения	Группа НМГ	Группа НФГ	Группа ПОАК	p
n	190	123	57	—
ТГВ	<b>3 (1,6%)</b>	<b>8 (6,5%)</b>	<b>1 (1,8%)</b>	<b>0,031</b>
ТЭЛА без источника	<b>2 (1,1%)</b>	<b>14 (11,4%)</b>	<b>0</b>	<b>0,028</b>
ТЭЛА в сочетании с ТГВ	<b>1 (0,5%)</b>	<b>8 (6,5%)</b>	<b>0</b>	<b>0,003</b>
Большие кровотечения	<b>1 (0,5%)</b>	<b>6 (4,9%)</b>	<b>0</b>	<b>0,004</b>
Значимые кровотечения	3 (1,6%)	5 (4,06%)	0	0,246
Малые кровотечения	<b>14 (7,4%)</b>	<b>22 (17,9%)</b>	<b>3 (5,3%)</b>	<b>0,025</b>

Примечание: НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии

группы), были также выявлены с ХЗВ (1 группа — 8,4% случаев, 2 группа — 16,3% случаев), которые являются самостоятельными факторами риска ВТЭО. Многофакторный анализ продемонстрировал, что наличие ХЗВ у пациента повышает риск развития ВТЭО в 6,433 (95% ДИ 2,167–19,093) раза ( $p = 0,001$ ).

Перевод больного в ОРИТ, где он получает интенсивную оксигенотерапию, требует его иммобилизации, и именно там, по нашим данным, наиболее часто развиваются ВТЭО. По данным мета-анализа, включившего 42 исследования пациентов с НКИ, общая частота развития ВТЭО составила 21% случаев, ТГВ — 20% случаев, ТЭЛА — 13% случаев. При этом у пациентов ОРИТ частота данных осложнений увеличивалась: 31% — случаев ВТЭО, 28% — случаев ТГВ и 19% — случаев ТЭЛА [11]. В нашей работе наиболее часто ВТЭО возникали у пациентов, получавших НФГ. Причем зарегистрирована высокая частота ТЭЛА без верифицированного источника у пациентов на лечебной дозе антикоагулянта (11,4% случаев,  $p = 0,028$ ).

В нескольких исследованиях были проведены вскрытия пациентов, умерших от тяжелой инфекции COVID-19, и у большинства из них были обнаружены микротромбы в легочном кровообращении [12, 13]. В одном из этих исследований небольшие тромбы в легочном кровообращении были в 9 раз чаще распространены у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, умершими от вируса гриппа ( $p < 0,001$ ). Кроме того, рост новых сосудов при COVID-19 был в 2,7 раза выше, чем при гриппе ( $p < 0,001$ ) [14]. В дополнение к *диффузному повреждению альвеол*, что является отличительной чертой COVID-19, *микрососудистый тромбоз в легочном кровообращении может нарушить газообмен, способствуя значительной гипоксемии, наблюдаемой у пациентов* [15]. Таким образом, несмотря на проводимую АКТ, возможно возникновение изолированного микротромбоза легочных

артерий, который требует применения более усиленной кислородотерапии.

По данным нашего исследования, применение ИВЛ повышает риск развития ВТЭО в 5,925 (95% ДИ 2,034–17,26) раза ( $p = 0,001$ ). Количество пациентов, которых необходимо было переводить на ИВЛ, было больше во 2 группе, они получали НФГ в 21% случаев ( $p < 0,001$ ). Пациенты, принимавшие НМГ, показали хорошую выживаемость при тяжелой степени НКИ, так как использование ИВЛ у них было только в 6% случаев ( $p < 0,001$ ). Возможно, данный феномен можно объяснить резистентностью к гепарину. По данным R. Veun, et al., феномен резистентности к гепарину наблюдался почти у 80% пациентов с COVID-19, получавших НФГ в высоких дозах препарата ( $> 35\ 000$  МЕ/сут.) для достижения целевого АЧТВ, предположительно, из-за увеличения уровня фактора VIII [16]. У пациентов, которым требуются высокие дозы НФГ для достижения целевого АЧТВ, также могут развиваться опасные для жизни кровотечения при отсутствии мониторинга антитромботической активности с помощью анализа анти-фактора Ха. Мониторинг анти-Ха активности у пациентов, получающих НФГ, связан с лучшим достижением терапевтической антикоагуляции по сравнению с мониторингом АЧТВ; он сокращает время достижения терапевтического диапазона, а также увеличивает время нахождения в терапевтическом диапазоне [17]. К сожалению, рутинное определение анти-фактора Ха в условиях ковидного госпиталя не всегда возможно из-за небольших объемов лаборатории и дороговизны метода. Однако данные методики применяются у особо тяжелых пациентов с НКИ в ОРИТ [18–20].

В условия реальной клинической практики исследование общих лабораторных показателей дает ответы на важные вопросы о тактике лечения и выборе АКТ. При анализе показателей коагулограммы уровень фибриногена снижается во всех группах, но его



наименьшая концентрация зарегистрирована у пациентов, получавших НМГ. По данным нашего анализа, высокий уровень Д-димера повышает риск развития ВТЭО в 2,024 (95% ДИ 1,231–3,33) раза ( $p = 0,005$ ), поэтому возникает необходимость в продленной антикоагулянтной профилактике в амбулаторном периоде.

Особенностью больных с НКИ является то, что они получают этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечения вирусного инфекционного заболевания совместно с АКТ. У всех больных наблюдалось достоверное снижение уровня ферритина и СРБ, но наиболее низкие концентрации воспалительных маркеров были зарегистрированы в группе НМГ. Данный результат можно объяснить тем, что, кроме антикоагулянтного действия, парентеральные антикоагулянты могут оказывать *противовирусное, противовоспалительное и цитопротекторное действие*. Только 30% компонентов НФГ оказывает антикоагулянтный эффект, а остальные 70% обладают множественными фармакологическими свойствами, включая высвобождение ингибитора тканевого фактора из эндотелия, прямое взаимодействие с сосудистой поверхностью, цитопротекторные эффекты, взаимодействие с факторами роста и модуляции клеточных регуляторных процессов [21, 22]. НМГ также обладает противовоспалительными свойствами, включая связывание воспалительных цитокинов, ингибирование хемотаксиса нейтрофилов и защиту эндотелиальных клеток, а также потенциальный противовирусный эффект, при этом имеет более длительный период полураспада и низкий потенциал индуцировать кровотечение и тромбоцитопению по сравнению с НФГ [23].

Мы наблюдали различные варианты кровотечений у пациентов с НКИ, самая высокая частота осложнений была зарегистрирована в группе НФГ (2 группа): большие кровотечения — 4,9%, малые кровотечения — 17,9%. Большие и значимые кровотечения требуют отмены АКТ, гемотрансфузии, что утяжеляет состояние пациентов с НКИ и приводит к высокой летальности. Следовательно, *применение НМГ является более безопасным вариантом профилактики ВТЭО у пациентов с НКИ при низкой частоте развития больших и значимых кровотечений*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, основными факторами риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией являются как «традиционные» факторы (ожирение, хронические заболевания вен, уровень Д-димера), так и специфические для новой коронавирусной инфекции (искусственная вентиляция легких, гиповентиляция, гипертермия).

Анализ различных вариантов антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов продемонстрировал, что наиболее эффективной и безопасной группой являются низкомолекулярные гепарины. Для них характерна низкая частота развития венозных тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Прямые оральные антикоагулянты показали эффективную профилактику развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и кардиологической сопутствующей патологией, однако их применение требует дальнейших исследований при больших группах сравнения.

Рутинные лабораторные показатели гемостаза и воспаления подтверждают эффективность низкомолекулярных гепаринов как с позиции противовоспалительного эффекта (снижение уровня С-реактивного белка, ферритина), так и состояния коагуляции (снижение фибриногена).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** *Калинин Р. Е.* — концепция исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; *Сучков И. А.* — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; *Мжаванадзе Н. Д.* — сбор материала, редактирование; *Агапов А. Б.* — проведение основных этапов работы, набор материала, написание статьи; *Поваров В. О.* — статистический анализ и интерпретация данных; *Никифоров А. А.* — проведение биохимических анализов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** This article was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no external funding for the study.

**Contribution of authors:** *R. E. Kalinin* — research concept, verification of critical intellectual content; *I. A. Suchkov* — development of the concept and design, verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript; *N. D. Mzhavanadze* — collection of material, editing; *A. B. Agapov* — carrying out the main stages of work, recruiting material, writing an article; *V. O. Povarov* — statistical analysis and interpretation of data; *A. A. Nikiforov* — carrying out biochemical analyses. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Официальная информация о коронавирусе в России [Интернет]. Доступно по: <https://стопкоронавирус.рф/>. Ссылка активна на 17.09.2022.
2. Gil-Sala D., Riera C., García-Reyes M., et al. Mortality and bleeding complications of COVID-19 critically ill patients with venous thromboembolism // *International Angiology*. 2022. Vol. 41, No. 1. P. 1–8. doi: [10.23736/s0392-9590.21.04704-0](https://doi.org/10.23736/s0392-9590.21.04704-0)
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Филимонов В.Б., и др. Венозные тромбозомболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики // *Флебология*. 2022. Т. 16, № 2. С. 122–129. doi: [10.17116/flebo202216021122](https://doi.org/10.17116/flebo202216021122)
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) // *Флебология*. 2015. Т. 9, № 4, Вып. 2. С. 3–52.
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Агапов А.Б. Эффективность различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в условиях реальной клинической практики // *Флебология*. 2017. Т. 11, № 1. С. 21–27. doi: [10.17116/flebo20171121-27](https://doi.org/10.17116/flebo20171121-27)
6. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Доступно по: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207). Ссылка активна на 13.01.2023.
7. Верткин А.Л., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В., и др. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 4. С. 45–51. doi: [10.17116/profmed20212404145](https://doi.org/10.17116/profmed20212404145)
8. Bellmunt-Montoya S., Riera C., Gil D., et al. COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thrombo-embolism // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021. Vol. 61, No. 4. P. 628–634. doi: [10.1016/j.ejvs.2020.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.12.015)
9. Čelovska D., Wawruch M., Stvrtinová V. COVID-19-associated coagulopathy and immuno-thrombosis // *Acta Phlebologica*. 2021. Vol. 22, No. 2. P. 55–60. doi: [10.23736/S1593-232X.21.00510-5](https://doi.org/10.23736/S1593-232X.21.00510-5)
10. Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., et al. Thromboembolism Risk of COVID-19 Is High and Associated with a Higher Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis // *EclinicalMedicine*. 2020. Vol. 29. P. 100639. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100639](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639)
11. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18, No. 6. P. 1517–1519. doi: [10.1111/jth.14844](https://doi.org/10.1111/jth.14844)
12. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 383, No. 2. P. 120–128. doi: [10.1056/NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432)
13. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, No. 7. P. 681–686. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
14. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study // *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20, No. 10. P. 1135–1140. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
15. Bertolodi Lemos A.C., do Espírito Santo D.A., Salvetti M.C., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID) // *Thrombosis Research*. 2020. Vol. 196. P. 359–366. doi: [10.1016/j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026)
16. Beun R., Kusadasi N., Sikma M., et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2 // *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020. Vol. 42, Suppl. 1. P. 19–20. doi: [10.1111/ijlh.13230](https://doi.org/10.1111/ijlh.13230)
17. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18, No. 7. P. 1738–1742. doi: [10.1111/jth.14850](https://doi.org/10.1111/jth.14850)
18. Бородина И.А., Селезнева И.А., Борисова О.В., и др. Группы крови и секреторное состояние при COVID-19 // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021. Т. 9, № 4. С. 589–596. doi: [10.23888/HMJ202194589-596](https://doi.org/10.23888/HMJ202194589-596)
19. Mortus J.R., Manek S.E., Brubaker L.S., et al. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill // *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3, No. 6. P. e2011192. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.11192](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11192)
20. Бицадзе В.О., Бредихин Р.А., Булатов В.Л., и др. Флебит и тромбоз флебит поверхностных сосудов // *Флебология*. 2021. Т. 15, № 3. С. 211–244. doi: [10.17116/flebo202115031211](https://doi.org/10.17116/flebo202115031211)
21. Агапов А.Б., Сучков И.А., Рябков А.Н. Прямые пероральные антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016. № 2. С. 147–157.
22. Петриков А.С., Дудин Д.В., Попкова Л.Н., и др. Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018. Т. 6, № 2. С. 233–241. doi: [10.23888/HMJ201862233-241](https://doi.org/10.23888/HMJ201862233-241)
23. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Наружный М.В. Диспансеризация больных с венозными тромбозомболическими осложнениями // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2011. № 3. С. 104–109.

## REFERENCES

1. Ofitsial'naya informatsiya o koronavirusе v Rossii [Internet]. Available at: <https://стопкоронавирус.рф/>. Accessed: 2022 September 17. (In Russ).
2. Gil-Sala D, Riera C, García-Reyes M, et al. Mortality and bleeding complications of COVID-19 critically ill patients with venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2022;41(1):1-8. doi: [10.23736/s0392-9590.21.04704-0](https://doi.org/10.23736/s0392-9590.21.04704-0)
3. Kalinin RE, Suchkov IA, Filimonov VB, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients During the First and the Second Waves of the Pandemic: Real-Practice Data. *Flebologiya*. 2022;16(2):122-9. (In Russ). doi: [10.17116/flebo202216021122](https://doi.org/10.17116/flebo202216021122)
4. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEO). *Flebologiya*. 2015;9(4-2):3-52. (In Russ).
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Agapov AB. The Effectiveness of the Various Options of Anticoagulant Therapy for the Treatment of the Patients with Thrombosis of the Deep Veins of the Lower Extremities in the Routine Clinical Practice. *Flebologiya*. 2017;11(1):21-7. (In Russ). doi: [10.17116/flebo201711121-27](https://doi.org/10.17116/flebo201711121-27)
6. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdравookhraneniya RF. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Version 17 (14/12/2022). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C% D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C% D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207). Accessed: 2023 January 13. (In Russ).
7. Vertkin AL, Avdeev SN, Roitman EV, et al. Treatment of COVID-19 from the perspective of endotheliopathy correction and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(4):45-51. (In Russ). doi: [10.17116/profmed20212404145](https://doi.org/10.17116/profmed20212404145)
8. Bellmunt-Montoya S, Riera C, Gil D, et al. COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thrombo-embolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(4):628-34. doi: [10.1016/j.ejvs.2020.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.12.015)
9. Čelovska D, Wawruch M, Stvrtinová V. COVID-19-associated coagulopathy and immuno-thrombosis. *Acta Phlebologica*. 2021;22(2):55-60. doi: [10.23736/S1593-232X.21.00510-5](https://doi.org/10.23736/S1593-232X.21.00510-5)
10. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism Risk of COVID-19 Is High and Associated with a Higher Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100639](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639)
11. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1517-9. doi: [10.1111/jth.14844](https://doi.org/10.1111/jth.14844)
12. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. doi: [10.1056/NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432)
13. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681-6. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
14. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
15. Bertolodi Lemos AC, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020;196:359-66. doi: [10.1016/j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026)
16. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(Suppl 1):19-20. doi: [10.1111/ijlh.13230](https://doi.org/10.1111/ijlh.13230)
17. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42. doi: [10.1111/jth.14850](https://doi.org/10.1111/jth.14850)
18. Borodina IA, Selezneva IA, Borisova OV, et al. Blood groups and secretory state in COVID-19. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(4):589-96. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ202194589-596](https://doi.org/10.23888/HMJ202194589-596)
19. Mortus JR, Manek SE, Brubaker LS, et al. Thromboelastographic results and hypercoagulability syndrome in patients with coronavirus disease 2019 who are critically ill. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011192. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.11192](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11192)
20. Bitsadze VO, Bredikhin RA, Bulatov VL, et al. Superficial phlebitis and thrombophlebitis. *Flebologiya*. 2021;15(3):211-44. (In Russ). doi: [10.17116/flebo202115031211](https://doi.org/10.17116/flebo202115031211)
21. Agapov AB, Suchkov IA, Ryabkov AN. Direct oral anticoagulants in patients with deep venous thrombosis of lower extremities. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;(2):147-57. (In Russ).
22. Petrikov AS, Dudin DV, Popkova LN, et al. Clinical course of deep venous thrombosis of lower limbs in acute period with underlying anticoagulant therapy depending on concentration of D-dimers and C-reactive protein. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):233-41. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201862233-241](https://doi.org/10.23888/HMJ201862233-241)
23. Kalinin RE, Suchkov IA, Narizhny MV. Dispensary management of patients with venous thromboembolic complications. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011;(3):104-9. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**Калинин Роман Евгеньевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;  
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: [kalinin-re@yandex.ru](mailto:kalinin-re@yandex.ru)

**Сучков Игорь Александрович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;  
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: [suchkov\\_med@mail.ru](mailto:suchkov_med@mail.ru)

**\*Агапов Андрей Борисович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-1649>;  
eLibrary SPIN: 2344-5966; e-mail: [agapchik2008@yandex.ru](mailto:agapchik2008@yandex.ru)

**Мжаванадзе Нина Джансугвна**, д.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;  
eLibrary SPIN: 7757-8854; e-mail: [nina\\_mzhavanadze@mail.ru](mailto:nina_mzhavanadze@mail.ru)

**Поваров Владислав Олегович**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;  
eLibrary SPIN: 2873-1391; e-mail: [ecko65@mail.ru](mailto:ecko65@mail.ru)

**Никифоров Александр Алексеевич**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>;  
eLibrary SPIN: 8366-5282; e-mail: [a.nikiforov@rzgmu.ru](mailto:a.nikiforov@rzgmu.ru)

## AUTHOR'S INFO

**Roman E. Kalinin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;  
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: [kalinin-re@yandex.ru](mailto:kalinin-re@yandex.ru)

**Igor' A. Suchkov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;  
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: [suchkov\\_med@mail.ru](mailto:suchkov_med@mail.ru)

**\*Andrey B. Agapov**, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-1649>;  
eLibrary SPIN: 2344-5966; e-mail: [agapchik2008@yandex.ru](mailto:agapchik2008@yandex.ru)

**Nina D. Mzhavanadze**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;  
eLibrary SPIN: 7757-8854; e-mail: [nina\\_mzhavanadze@mail.ru](mailto:nina_mzhavanadze@mail.ru)

**Vladislav O. Povarov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;  
eLibrary SPIN: 2873-1391; e-mail: [ecko65@mail.ru](mailto:ecko65@mail.ru)

**Aleksandr A. Nikiforov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0866-9705>;  
eLibrary SPIN: 8366-5282; e-mail: [a.nikiforov@rzgmu.ru](mailto:a.nikiforov@rzgmu.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author