

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

В. Н. Антонов¹, М. В. Осиков^{1,2}, Г. Л. Игнатова¹, С. О. Зотов^{1,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454048, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»
ул. Воровского, д. 70, г. Челябинск, 454048, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) — это болезнь, вызванная вирусом SARS-CoV-2, она затронула все страны мира. Несмотря на беспрецедентное количество научных исследований, существует мало фармакотерапевтических средств с доказанной эффективностью терапии при этом заболевании. Из-за отсутствия стратегий лечения, основанных на доказанных данных, появилось множество практических вариантов лечения. Наблюдаемая гиперкоагуляция у пациентов с COVID-19 вызвала дебаты в медицинском сообществе о терапевтической ценности антикоагулянтов.

Цель обзора — предоставить актуальную информацию, подтверждающую лечебный эффект гепарина, как нефракционированного, так и низкомолекулярного, используемых в качестве антикоагулянтов для лечения COVID-19.

Методы. Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах РИНЦ, Scopus, Pubmed, medRxiv, eLIBRARY касательно исследуемого вопроса за 2020–2021 годы. В обзор также включены отдельные значимые публикации за период с 1991 по 2019 год. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «COVID-19», «гепарин», «heparin», «гемостаз», «hemostasis», «тромбоэмболия», «thromboembolism». Особое внимание уделялось статьям из рецензируемых научных изданий. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. В данном обзоре было проанализировано 84 источника литературы. Для дальнейшего анализа была отобрана 51 статья. В статье приведена информация об использовании гепарина и его фракций в лечении COVID-19, рассмотрены доклинические данные, подтверждающие противовирусное и противовоспалительное действие гепарина и синтетических гепариноподобных препаратов при COVID-19. Рассматриваются известные и возможные побочные эффекты, наличие которых требует проведения дополнительных проспективных рандомизированных контролируемых исследований, касающихся применения антикоагулянтов в лечении COVID-19. В статье дается оценка эффективности применения пероральных антикоагулянтов прямого действия в терапии COVID-19.

Заключение. На данный момент количество фармакологических методов коррекции гемостаза при COVID-19 ограничено. В свете недостаточности доступных данных безопаснее переводить пациентов с COVID-19 с пероральных антикоагулянтов на гепарин на время острого периода заболевания. Однако следует учитывать баланс между

потенциальной пользой и рисками его применения. Учитывая потенциальные преимущества (и неопределенные риски) использования гепарина, необходимы рандомизированные клинические испытания применения гепарина при COVID-19, так же как и исследования оценки безопасности пероральных антикоагулянтов прямого действия после выписки у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, гепарин, гемостаз, тромбоземболия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л., Зотов С.О. Современные терапевтические подходы к коррекции нарушений гемостаза у больных COVID-19: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(4): 72–84. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-72-84>

Поступила 25.05.2021

Принята после доработки 10.06.2021

Опубликована 27.08.2021

CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES TO HAEMOSTASIS CORRECTION IN COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

Vladimir N. Antonov¹, Mikhail V. Osikov^{1,2}, Galina L. Ignatova¹, Semen O. Zotov^{1,*}

¹ South-Ural State Medical University
64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454048, Russia

² The Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
Vorovsky str., 70, Chelyabinsk, 454048, Russia

ABSTRACT

Background. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus has swept across countries worldwide. Despite an unprecedented volume of research, few drug therapies have been proved effective. The lack of evidence-based strategies entailed many practical treatments. Hypercoagulability observed in COVID-19 patients has sparked a debate in the medical community on therapeutic value of anticoagulants.

Objectives. A review of up-to-date evidence supporting the therapeutic effect of unfractionated and low molecular-weight heparin as anticoagulant in treatment for COVID-19.

Methods. Russian-language and foreign literature was mined in the RSCI, Scopus, PubMed, medRxiv and eLibrary databases for the years 2020–2021, with considering selected impactful publications within 1991–2019 as well. The query keywords were COVID-19, heparin [гепарин], hemostasis [гемостаз], thromboembolism [тромбоземболия]. Peer-reviewed scientific journals received priority. Content and descriptive analytics were used as research tools.

Results. The review surveyed 84 literature sources, with 51 articles selected for downstream analysis. We highlight usage of heparin and its fractions in treatment for COVID-19 and preclinical evidence verifying the antiviral and anti-inflammatory properties of heparin and synthetic heparin-like drugs in COVID-19. The known and plausible side effects demanding additional prospective randomised controlled trials on anticoagulant application in COVID-19 are reviewed, with an assessment of oral direct-acting anticoagulant drug efficiency.

Conclusion. Drug-based therapies for haemostasis correction in COVID-19 are currently limited. The paucity of evidence warrants heparin usage as a safer therapy in acute COVID-19 compared to oral anticoagulants. However, the balance of its potential benefits vs. risks must be observed. The benefits and risk uncertainty in heparin treatment require randomised clinical trials and further studies to evaluate safety of direct-acting oral anticoagulants after the patient's discharge in COVID-19.

Keywords: COVID-19, heparin, haemostasis, thromboembolism

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Antonov V.N., Osikov M.V., Ignatova G.L., Zotov S.O. Current therapeutic approaches to haemostasis correction in covid-19: a systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(4): 72–84. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-72-84>

Submitted 25.05.2021

Published 10.06.2021

Revised 27.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия коронавирусы были причиной вспышек инфекционных заболеваний в Восточной Азии и на Ближнем Востоке. Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) возникли в 2002 и 2012 годах соответственно. В конце 2019 года появился новый коронавирус, SARS-CoV-2, вызывающий коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19), представляющий собой глобальную угрозу для здоровья человека.

У пациентов с COVID-19 в качестве осложнения часто наблюдаются нарушения свертывания крови, в том числе венозный, артериальный и катетерный тромбоз. Лабораторный гематологический профиль пациента COVID-19 состоит из нарушений в количестве иммунокомпетентных клеток в крови, маркеров воспаления и каскаде свертывания крови. Как показала клиническая практика, антикоагулянты нашли применение в лечении COVID-19. Таким образом, инфекцию SARS-CoV-2 следует рассматривать как фактор риска нарушений гемостаза, а полное понимание ее патогенеза должно включать тщательное изучение механизмов нарушения гемореологии.

У многих пациентов с COVID-19 развивается клинически значимая коагулопатия [1, 2]. Ассоциированная с COVID-19 коагулопатия характеризуется тромбоцитопенией, незначительным удлинением протромбинового времени (ПВ) и частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), а также повышенным уровнем D-димера и фибриногена в сыворотке крови, что соответствует коагулопатии потребления [2]. Эти данные находят подтверждение при патологоанатомических исследованиях пациентов с COVID-19, в которых описываются эндотелиальное повреждение, микроангиопатия и микротромбы альвеолярных капилляров [3]. В дополнение к лабораторным и гистопатологическим свидетельствам нарушения коагуляции и эндотелиального повреждения предполагается, что у пациентов с COVID-19 имеется высокий риск развития клинически значимого тромбоза крупных сосудов. Данные о венозной тромбоэм-

болии (ВТЭ) у пациентов в критическом состоянии были подтверждены несколькими наблюдениями, описывающими частоту возникновения ВТЭ при COVID-19 в диапазоне от 8 до 54% [4, 5]. Такая частота встречаемости ВТЭ значительно превышает аналогичный показатель у тяжелобольных гриппом H1N1-2% [6] и сепсисом — 5% [7]. Сообщения о тромбозах крупных сосудов у больных COVID-19, в том числе моложе 50 лет, также предполагают наличие выраженной гиперкоагуляции [8].

Цель обзора — предоставить актуальную информацию, подтверждающую лечебный эффект гепарина, как нефракционированного, так и низкомолекулярного, используемых в качестве антикоагулянтов для лечения COVID-19.

МЕТОДЫ

Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах РИНЦ, Scopus, Pubmed, medRxiv, eLIBRARY касательно исследуемого вопроса за 2020–2021 годы. В обзор также включены отдельные значимые публикации за период с 1991 по 2019 год. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как «COVID-19», «гепарин», «гемостаз», «тромбоэмболия». Особое внимание уделялось статьям из рецензируемых научных изданий. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном обзоре было проанализировано 84 источника литературы. Для дальнейшего анализа была отобрана 51 статья (рисунок 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и функции гепарина

Гепарин представляет собой гетерогенный препарат длинных линейных высокосульфатированных гепарансульфатных гликозаминогликанов, выделенный из кишечника свиней. Сульфатированная природа составляющих его цепей наделяет гепарин самой высокой плотностью отрицательного заряда среди всех известных биомолекул [9]. Этот заряд позволяет гепари-

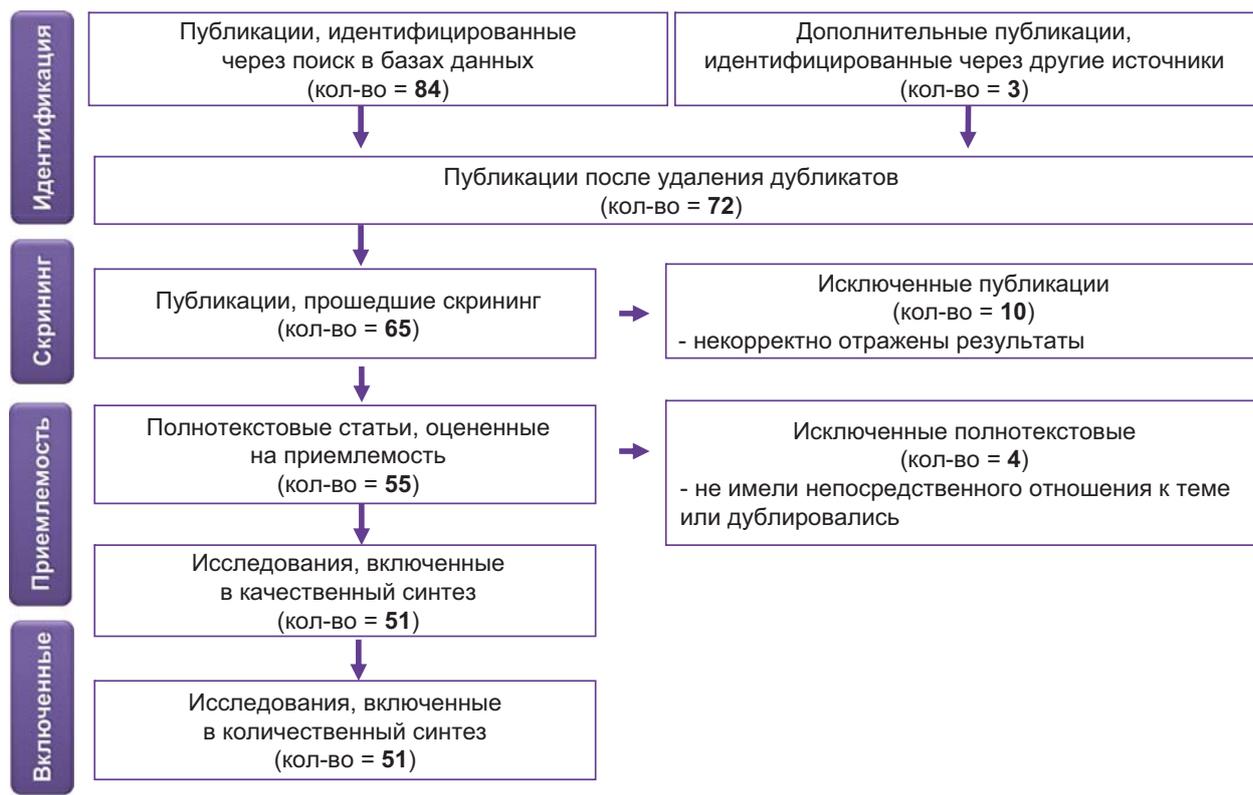


Рис. 1. Схема оценки литературных источников.
Fig. 1. Literature analysis workflow.

ну сильно и избирательно взаимодействовать с огромным количеством белков, в том числе с ингибитором сериновой протеазы антитромбином III (АТЗ), который обеспечивает его антикоагулянтную активность. Создание фракционированных, или низкомолекулярных, гепаринов (НМГ) сделало возможным более удобное и безопасное применение прямых антикоагулянтов. Эти препараты гарантированно всасываются при подкожном введении. В связи с их ослабленным или практически отсутствующим влиянием на тромбин кровотечения при назначении НМГ достаточно редки. Во многих клинических ситуациях НМГ не требуют лабораторного контроля. Антикоагулянтная активность гепарина зависит от присутствия определенной пентасахаридной последовательности в более длинных цепях гепарансульфатов, которая обеспечивает связывание АТЗ, как показано на рисунке 2 (адаптировано) [2].

Помимо взаимодействия с АТЗ, в литературе описаны сотни биологически значимых взаимодействий гепарин–белок, вызывающих как положительные, так и отрицательные эффекты различной клинической значимости [9].

Гепарин как антикоагулянт при COVID-19

Наблюдения за коагулопатией при COVID-19 говорят о потенциальном улучшении прогноза

заболевания при использовании гепарина. Полезность гепарина в качестве антикоагулянта при COVID-19 была впервые подтверждена ретроспективным исследованием 449 случаев в г. Ухань (Китай), где профилактика венозных тромбозов является относительно редкой из-за их низкой частоты [10]. В этой когорте 350 пациентов не получали гепарин (ни низкие профилактические дозы, ни высокие терапевтические), тогда как 99 получали низкие профилактические дозы гепарина. Пациенты с повышенным уровнем D-димера в крови (> 6 раз выше верхнего предела нормы) или сепсис-ассоциированной коагулопатией, которые получали гепарин с профилактической целью, умирали на ~ 20% реже, чем пациенты, которые его не получали [11]. Также сообщалось, что внутривенный тканевый активатор плазминогена (эффективный тромболитик) может временно улучшать оксигенацию при остром респираторном дистресс-синдроме при COVID-19, что подтверждает значимость тромбозов в патогенезе тяжелого течения заболевания [12]. Самым крупным доступным исследованием по оценке антикоагулянтной терапии был анализ 2773 пациентов с COVID-19 в системе здравоохранения Mount Sinai в г. Нью-Йорке [13]. Антикоагулянтная терапия применялась у 29,1% пациентов на ИВЛ и с летальным исходом, включенных в это исследование, в то время как 62,7%

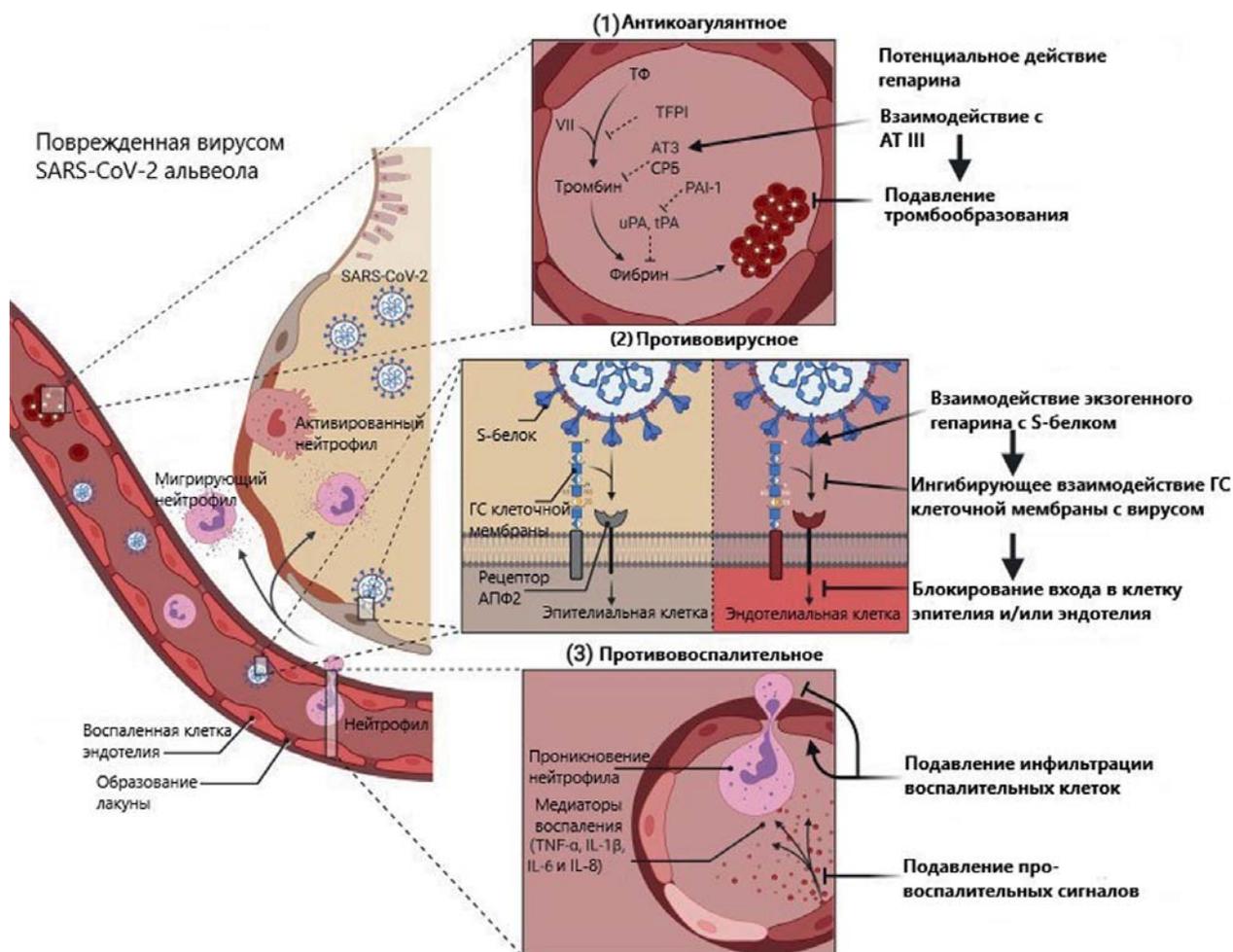


Рис. 2. Краткое изложение потенциальных терапевтических эффектов гепарина при COVID-19: 1) классическая функция гепарина как антикоагулянта благодаря его взаимодействию с антитромбином-III (АТ3) может оказаться полезной из-за высокой распространенности коагулопатии и клинически значимого тромбоза при COVID-19; 2) проникновение SARS-CoV-2 в эндотелиальные и эпителиальные клетки при тяжелом остром респираторном синдроме зависит от его взаимодействия с гепарансульфатом на поверхности клеток; таким образом, гепарин (или синтетические гепариноподобные препараты) может ингибировать это взаимодействие и блокировать проникновение вируса; 3) гепарин обладает противовоспалительным действием, которое может быть использовано при COVID-19.

Примечание: АПФ2 — ангиотензин-превращающий фермент 2; СРБ — С-реактивный белок; ГС — гепарансульфат; IL — интерлейкин; PAI-1 — ингибитор 1 активатора плазминогена; TF — тканевой фактор; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; TNF-α — фактор некроза опухоли α; tPA — тканевый активатор плазминогена; uPA — урокиназный активатор плазминогена, VII — фактор VII.

Fig. 2. Summary of inherent therapeutic effects of heparin in COVID-19.

1) Classic anticoagulant action of heparin via interaction with antithrombin III (AT3) may be relevant in high coagulopathy and clinically significant thromboses in COVID-19; 2) SARS-CoV-2 penetration into endothelial and epithelial cells in severe acute respiratory syndrome is mediated by its binding with cell-surface heparan sulfates, which renders heparin (or synthetic heparin-like drugs) a potential inhibitor of this interaction and viral entry; 3) Heparin induces anti-inflammatory effects relevant in COVID-19.

Note: АПФ2 — angiotensin-converting enzyme 2, СРБ — C-reactive protein, ГС — heparan sulphate, IL — interleukin, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor 1, TF — tissue factor, TFPI — tissue factor pathway inhibitor, TNF-α — tumour necrosis factor α, tPA — tissue plasminogen activator, uPA — urokinase plasminogen activator, VII — factor VII.

исследуемых антикоагулянты не получали. Однако это исследование показало, что пациенты с антикоагулянтной терапией значительно чаще нуждались в инвазивной механической вентиляции. Этот отчет был ретроспективным и причины применения антикоагуляции напрямую не исследовались, что затрудняет интерпретацию этих наблюдений. В меньшем ретроспективном исследовании 44 пациентов у тех, кто получал гепарин, улучшились параметры свертывания крови и нормализовался иммунный ответ, о чем свидетельствовало увеличение количества лимфоцитов и снижение уровней интерлейкина-6 по сравнению с контрольной группой [14]. Другое исследование показало, что применение гепарина у 27 пациентов с COVID-19 улучшило оксигенацию; это исследование не включало контрольную группу [15].

Доклинические свидетельства о противовирусной активности гепарина при COVID-19

Помимо антикоагулянтного действия, могут быть и другие свойства высоко- и низкомолекулярного гепарина при лечении пациентов с COVID-19, включая прямую противовирусную активность. Подобно родственным вирусам SARS-CoV и MERS-CoV, слияние и проникновение SARS-CoV-2 в клетку-хозяина осуществляется посредством связывания вирусного шип-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Кофакторы этого связывания для SARS-CoV-2 изучены не полностью; однако исследования *in vitro* продемонстрировали, что гепарансульфат клеточной поверхности (класс гликозаминогликанов, из которых состоит гепарин) необходим для проникновения и инфицирования коронавирусом человека NL63 [16] и SARS-CoV [17]. Считается, что гепарансульфат взаимодействует с белком-шипом в качестве корецептора молекулы адгезии, что может быть первым шагом в облегчении взаимодействия SARS-CoV и рецептора АПФ2 [16]. Недавно было обнаружено, что шип-белок SARS-CoV-2 также взаимодействует с гепарансульфатом с более высокой аффинностью, чем шип-белки SARS-CoV или MERS-CoV [18]. В этом исследовании, проведенном Кимом и др., шип-белок SARS-CoV-2 продемонстрировал чрезвычайно сильное (и почти необратимое) связывание с гепарином с использованием поверхностного плазмонного резонанса. Развивающееся понимание вирусологии SARS-CoV-2 предполагает биологическую оправданность использования гепарина как противовирусного средства.

Теоретически гепарин может связывать шип-белок SARS-CoV-2 и действовать как конкурент-

ный ингибитор проникновения вируса в клетку. Интересно, что более короткие гепарины, сравнимые с теми, которые содержатся в низкомолекулярном гепарине, не связывают в значительной степени шип-белок [18]. Это позволяет предположить, что низкомолекулярные составы с меньшей вероятностью будут иметь прямую противовирусную активность. Если клинические испытания продемонстрируют пользу терапии нефракционированным гепарином, его эффект может быть частично обусловлен этой предполагаемой противовирусной активностью, а не исключительно антикоагулянтными свойствами [19]. Таким образом, клинические испытания гепарина должны оценивать течение заболевания и время до исчезновения инфекции, поскольку эти результаты подтверждают прямую противовирусную активность. Несмотря на многообещающие перспективы этой концепции, не существует клинических данных, связывающих терапию гепарином с эффективным противовирусным эффектом. Однако использование гепарина и других гликозаминогликанов в качестве противовирусной терапии обладает значительным потенциалом для будущего клинического применения. Использование гепарансульфата в качестве препятствия для проникновения вируса в клетку актуально для всех коронавирусов человека, а также для вируса гепатита С и семейства герпесвирусов [20, 21]. При более глубоком понимании эта терапевтическая стратегия может быть оптимизирована для COVID-19.

Противовоспалительное действие гепарина и гепариноподобных препаратов при COVID-19

Гепарин и его производные оказывают противовоспалительное действие как в сосудистой сети, так и в дыхательных путях, что может способствовать разрешению COVID-19-ассоциированных пневмоний. Гепарин связывается и модулирует активность многих белков, которые опосредуют воспаление, включая интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста тромбоцитов 4 (PGF4), фактор стромальных клеток 1а, эластазу нейтрофилов, Р- и L-селектин, CD11b/CD18, основной белок эозинофилов (MBP) и катионный белок эозинофилов (ECP) [22, 23]. Противовоспалительное действие гепарина и входящих в его состав фрагментов гепарансульфат-гликозаминогликана подразделяется на два основных механизма: 1) ослабление воспаления за счет взаимодействия с провоспалительными белками и 2) предотвращение адгезии и притока воспалительных клеток в пораженный участок. Множество исследований показали, что гепарин может ослаблять воспаление за счет взаимодействия

с провоспалительным фактором транскрипции ядерным фактором-κВ (NF-κB), участвующим в патогенезе тяжелого острого респираторного синдрома [24]. NF-κB приводит к образованию нижестоящих воспалительных цитокинов и других белков иммунного ответа, включая фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкинов IL-1β, IL-6 и IL-8 [22, 23]. Было обнаружено, что гепарин непосредственно подавляет передачу сигналов NF-κB в LPS-стимулированных эндотелиальных клетках и моноцитах человека [25].

Что касается инфильтрации воспалительных клеток при COVID-19 [4, 26], гепарин может напрямую взаимодействовать с эндотелиальными клетками сосудов, что приводит к снижению рекрутинга нейтрофилов и прямому ингибированию их активации [22]. Доказано, что гепарин и его производные ослабляют воспаление и в других моделях, характеризующихся сильным иммунным ответом, включая панкреатит [27] и сепсис [28]. Клиническое использование гепарина в качестве противовоспалительного агента продемонстрировало его ограниченную эффективность при заболеваниях человека, включая воспалительные заболевания кишечника, астму, реактивное заболевание дыхательных путей и острый коронарный синдром [22, 29]. Несмотря на эти клинические данные, гепарин не был одобрен Федеральным управлением по лекарственным средствам США в качестве прямого противовоспалительного средства при данных заболеваниях.

Потенциальные побочные и нецелевые действия гепарина

Использование гепарина в качестве терапевтического антикоагулянта связано с 10–15% риском значительного кровотечения [30, 31]. Факторами, которые могут увеличить риск кровотечения, являются пожилой возраст, тяжесть заболевания, недавняя травма или операция, сердечно-легочная реанимация, длительное пребывание в больнице и снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови [30, 31]. Многие из этих факторов риска обычно наблюдаются у пациентов с COVID-19. Вторым, хотя и редким, осложнением терапии гепарином является гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая встречается у 0,2–3% пациентов, получающих гепарин [32]. Этот опасный побочный эффект вызван выработкой антител, специфичных к белку фактора тромбоцитов 4, что приводит к опасной для жизни тромбоцитопении и парадоксальному развитию тромбоза. Также предполагается, что гепарин может прервать защитные процессы коагуляции в легких, повышающие выживаемость при COVID-19. Хотя внутрисосудистый тромбоз, связанный с тяжелым течением заболевания,

был признан опасным на моделях повреждения легких животных [33], коагуляция в альвеолах и дыхательных путях в целом показала защитный эффект для легочной ткани [34, 35]. Это особенно заметно на животных моделях вирусной пневмонии, в которых трансгенная потеря тканевого фактора эпителиальной ткани заметно увеличивала смертность животных после заражения гриппом [36]. Напротив, трансгенная потеря тканевого фактора эндотелия не влияла на тяжесть повреждения, вызванного гриппом. Следовательно, внутриаальвеолярная коагуляция может выполнять функцию изоляции легочных патогенов, защищая хозяина от диссеминированной инфекции. Такие различные эффекты внутриаальвеолярного и внутрисосудистого свертывания могут частично объяснить отсутствие преимущества антикоагулянтов (включая ингаляционный гепарин) [37] в рандомизированных контролируемых исследованиях вирусных пневмоний.

Наконец, гепарин может иметь множество других нераспознанных эффектов — как защитных, так и опасных, — возникающих из-за его гетерогенной структуры. Как уже отмечалось, нефракционированный гепарин состоит из смеси различных полисахаридов гепарансульфата, которые не только обогащены пентасахаридной последовательностью, необходимой для активации АТЗ (и, следовательно, антикоагуляции), но также обладает множеством других последовательностей сульфатирования. Эти неантикоагулянтные последовательности сульфатирования позволяют гепарину связываться с различными факторами роста, потенциально оказывая как органозащитное (например, ускорение восстановления гликокаликса легочного эндотелия) [38], так и вредное для организма действие (стимулирование когнитивной дисфункции головного мозга при сепсисе) [39, 40].

Применение пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с COVID-19

Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПАПД — дабигатран, ривароксабан, аписсабан, эдоксабан и бетриксабан) частично метаболизируются посредством цитохрома P450 и P-гликопротеина, что обуславливает их взаимодействие с другими лекарственными средствами. Поскольку системы здравоохранения в разных странах испытывали множество противовирусных препаратов во время текущей пандемии, безопасность и эффективность ПАПД оказались под вопросом [41]. В исследовании, проведенном Testa et al., уровни ПАПД в плазме измерялись у пациентов с COVID-19, которые принимали противовирусные препараты, такие как лопинавир/ритонавир и дарунавир: было обнаружено значительное уве-

личение уровней ПАПД в плазме [42]. Множественные лекарственные взаимодействия, в дополнение к метаболическим изменениям, вызванным тяжелым течением заболевания, могут привести к непредсказуемому и нестабильному эффекту ПАПД, подвергая пациентов риску неконтролируемого кровотечения или тромботических осложнений [43, 44].

Ведутся дискуссии о том, подходит ли терапия ПАПД пациентам с антифосфолипидным синдромом, поскольку есть опубликованные отчеты о рецидивирующих тромбозах у таких пациентов, потребовавших их перевод на антагонисты витамина К [45]. Это может указывать на то, что использование ПАПД при COVID-19 может быть неэффективным для предотвращения тромбоза у данной популяции пациентов, поскольку волчаночный антикоагулянт усиливает гиперкоагуляцию у пациентов с COVID-19. Более того, на основании ограниченных данных, доступных в настоящее время, и невозможности проверить уровни ПАПД в плазме в обычных клинических условиях, рекомендуется переводить пациентов на внутривенный нефракционированный гепарин или подкожный низкомолекулярный гепарин, особенно во время приема противовирусных препаратов [46, 47]. Выраженная патология системы гемостаза при COVID-19 обуславливает непредсказуемость эффекта ПАПД, что делает НМГ или нефракционированный гепарин более безопасным выбором для облегчения течения болезни и предотвращения осложнений [48, 49]. Многие больницы и системы здравоохранения составили протоколы лечения пациентов с тяжелым течением заболевания для предотвращения тромботических осложнений, которые включали перевод пациентов с ПАПД на терапевтическую дозу низкомолекулярного гепарина или нефракционированного гепарина.

Европейское респираторное общество рекомендует трехмесячную продолжительность антикоагулянтной терапии венозной тромбозии при остром терапевтическом заболевании с госпитализацией в стационар на 3 и более суток [50]. Большинство европейских рекомендаций отдает предпочтение лечебным дозам низкомолекулярного или нефракционированного гепарина на время стационарного лечения с последующим переходом на ПАПД после выписки. В связи с высокой распространенностью легочной эмболии и тромбоза легочной артерии при COVID-19 представляется целесообразным

оценить пациентов на предмет наличия хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) через 3–6 мес. антикоагулянтной терапии [51].

В то же время руководящие принципы Национального института здоровья (NIH) США рекомендуют продолжение приема антикоагулянтов, который пациент уже получает, а также подчеркивают необходимость расширенной профилактической антикоагуляции на срок до 6 недель у некоторых пациентов из группы высокого риска после выписки^{1,2}. Поскольку знания в области COVID-19 и аномалий гемостаза все еще недостаточны, среди медицинского сообщества нет твердого консенсуса в отношении тактики ведения этих пациентов, но при продолжающихся исследованиях ожидается появление дополнительной информации по этому вопросу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологических методов терапии COVID-19 на данный момент недостаточно. Хотя гепарин может оказаться полезным при лечении коагулопатии при этом заболевании, использование антикоагулянтов при COVID-19 систематически не оценивалось. Также известно, что гепарин обладает другими эффектами, которые могут быть полезными при COVID-19, например прямым противовирусным и противовоспалительным действием. Однако следует учитывать баланс между потенциальной пользой и рисками его применения. Учитывая потенциальные преимущества (и неопределенные риски) использования гепарина, необходимы рандомизированные клинические испытания гепарина при COVID-19.

В свете ограниченности доступных данных безопаснее переводить пациентов с COVID-19 с ПАПД на гепарин на время острого периода заболевания. Кроме того, расширенная профилактическая антикоагулянтная терапия после выписки из больницы рекомендуется некоторым пациентам из группы высокого риска в индивидуальном порядке. Стоит отметить, что использование ПАПД является более удобным вариантом лечения, чем терапия гепарином, после выписки для некоторых пациентов с более легкими случаями COVID-19, а также для пациентов, у которых наблюдается снижение уровня маркеров воспаления и D-димера в крови и нормальный профиль коагуляции. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки безопасности ПАПД после выписки у пациентов с COVID-19.

¹ NIH COVID-19 treatment guidelines. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/> (последнее обновление: 11 февраля 2021 г.).

² American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. 2020. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (Version 7.0).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Barrett C.D., Moore H.B., Yaffe M.B., Moore E.E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(8): 2060–2063. DOI: 10.1111/jth.14860
- Hippensteel J.A., LaRiviere W.B., Colbert J.F., Langouët-Astrié C.J., Schmidt E.P. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319(2): L211–L217. DOI: 10.1152/ajplung.00199.2020
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., Kucher N., Studt J.D., Sacco C., Bertuzzi A., Sandri M.T., Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Patel R., Cook D.J., Meade M.O., Griffith L.E., Mehta G., Rocker G.M., Marshall J.C., Hodder R., Martin C.M., Heyland D.K., Peters S., Muscedere J., Soth M., Campbell N., Guyatt G.H.; Burden of Illness in venous ThromboEmbolism in Critical care (BITEC) Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J. Crit. Care.* 2005; 20(4): 341–347. DOI: 10.1016/j.jccr.2005.09.014
- Hajian A. A Case Series of Life-Threatening Hemorrhagic Events in Patients with COVID-19. *Indian J. Surg.* 2021: 1–7. DOI: 10.1007/s12262-021-02879-y
- Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhim S., Fifi J.T. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(20): e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
- Weiss R.J., Esko J.D., Tor Y. Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Org. Biomol. Chem.* 2017; 15(27): 5656–5668. DOI: 10.1039/c7ob01058c
- Zhai Z., Kan Q., Li W., Qin X., Qu J., Shi Y., Xu R., Xu Y., Zhang Z., Wang C.; Dissolve-2 investigators. VTE Risk Profiles and Prophylaxis in Medical and Surgical Inpatients: The Identification of Chinese Hospitalized Patients' Risk Profile for Venous Thromboembolism (Dissolve-2)—A Cross-sectional Study. *Chest.* 2019; 155(1): 114–122. DOI: 10.1016/j.chest.2018.09.020
- Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817
- Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E., McIntyre R.C., Moore P.K., Veress L.A., Yaffe M.B., Moore H.B., Barrett C.D. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7): 1752–1755. DOI: 10.1111/jth.14828
- Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., Charney A.W., Narula J., Fayad Z.A., Bagiella E., Zhao S., Nadkarni G.N. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(1): 122–124. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
- Shi C., Wang C., Wang H., Yang C., Cai F., Zeng F., Cheng F., Liu Y., Zhou T., Deng B., Vodavsky I., Li J.P., Zhang Y. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13(6): 1087–1095. DOI: 10.1111/cts.12880
- Negri E.M., Piloto B.M., Morinaga L.K., Jardim C.V.P., Lamy S.A.E., Ferreira M.A., D'Amico E.A., Deheinzelin D. Heparin Therapy Improving Hypoxia in COVID-19 Patients — A Case Series. *Front. Physiol.* 2020; 11: 573044. DOI: 10.3389/fphys.2020.573044
- Milewska A., Nowak P., Owczarek K., Szczepanski A., Zarebski M., Hoang A., Berniak K., Wojarski J., Zeglen S., Baster Z., Rajfur Z., Pyrc K. Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *J. Virol.* 2018; 92(3): e01933–17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
- Lang J., Yang N., Deng J., Liu K., Yang P., Zhang G., Jiang C. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23710. DOI: 10.1371/journal.pone.0023710
- Kim S.Y., Jin W., Sood A., Montgomery D.W., Grant O.C., Fuster M.M., Fu L., Dordick J.S., Woods R.J., Zhang F., Linhardt R.J. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coro-

- navirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res.* 2020; 181: 104873. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104873
19. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817
20. Barth H., Schnober E.K., Zhang F., Linhardt R.J., Depla E., Boson B., Cosset F.L., Patel A.H., Blum H.E., Baumert T.F. Viral and cellular determinants of the hepatitis C virus envelope-heparan sulfate interaction. *J. Virol.* 2006; 80(21): 10579–10590. DOI: 10.1128/JVI.00941-06
21. Mai V., Tan B.K., Mainbourg S., Potus F., Cucherat M., Lega J.C., Provencher S. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascul. Pharmacol.* 2021: 106882. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106882
22. Hao C., Xu H., Yu L., Zhang L. Heparin: An essential drug for modern medicine. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 163: 1–19. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.002
23. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb. Res.* 2008; 122(6): 743–752. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.10.026
24. Kanzawa N., Nishigaki K., Hayashi T., Ishii Y., Furu-kawa S., Niino A., Yasui F., Kohara M., Morita K., Matsushima K., Le M.Q., Masuda T., Kannagi M. Augmentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4 proteins through NF-kappaB activation. *FEBS Lett.* 2006; 580(30): 6807–6812. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.11.046
25. Li X., Li L., Shi Y., Yu S., Ma X. Different signaling pathways involved in the anti-inflammatory effects of unfractionated heparin on lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cells. *J. Inflamm. (Lond).* 2020; 17: 5. DOI: 10.1186/s12950-020-0238-7
26. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
27. Yang X., Yao L., Fu X., Mukherjee R., Xia Q., Jakubowska M.A., Ferdek P.E., Huang W. Experimental Acute Pancreatitis Models: History, Current Status, and Role in Translational Research. *Front. Physiol.* 2020; 11: 614591. DOI: 10.3389/fphys.2020.614591
28. Noda K., Phillips B.J., Snyder M.E., Phillippi J.A., Sullivan M., Stolz D.B., Ren X., Luketich J.D., Sanchez P.G. Heparanase inhibition preserves the endothelial glycocalyx in lung grafts and improves lung preservation and transplant outcomes. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 12265. DOI: 10.1038/s41598-021-91777-0
29. Mousavi S., Moradi M., Khorshidahmad T., Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2015; 2015: 507151. DOI: 10.1155/2015/507151
30. Cossette B., Pelletier M.E., Carrier N., Turgeon M., Leclair C., Charron P., Echenberg D., Fayad T., Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44(6): 994–1002. DOI: 10.1345/aph.1M615
31. Schurr J.W., Muske A.M., Stevens C.A., Culbreth S.E., Sylvester K.W., Connors J.M. Derivation and Validation of Age- and Body Mass Index-Adjusted Weight-Based Unfractionated Heparin Dosing. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019; 25: 1076029619833480. DOI: 10.1177/1076029619833480
32. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017; 129(21): 2864–2872. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709873
33. José R.J., Williams A., Manuel A., Brown J.S., Chambers R.C. Targeting coagulation activation in severe COVID-19 pneumonia: lessons from bacterial pneumonia and sepsis. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(157): 200240. DOI: 10.1183/16000617.0240-2020. PMID: 33004529; PMCID: PMC7537941
34. Wagener F.A.D.T.G., Pickkers P., Peterson S.J., Im-menschuh S., Abraham N.G. Targeting the Heme-Heme Oxygenase System to Prevent Severe Complications Following COVID-19 Infections. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(6): 540. DOI: 10.3390/antiox9060540
35. Shaver C.M., Grove B.S., Putz N.D., Clune J.K., Lawson W.E., Camahan R.H., Mackman N., Ware L.B., Bastarache J.A. Regulation of alveolar procoagulant activity and permeability in direct acute lung injury by lung epithelial tissue factor. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015; 53(5): 719–727. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0179OC
36. Antoniuk S., Tatsumi K., Hisada Y., Milner J.J., Neidich S.D., Shaver C.M., Pawlinski R., Beck M.A., Bastarache J.A., Mackman N. Tissue factor deficiency increases alveolar hemorrhage and death in influenza A virus-infected mice. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14(6): 1238–1248. DOI: 10.1111/jth.13307. Erratum in: *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (12): 2565.
37. Bandeshe H., Boots R., Dulhunty J., Dunlop R., Holley A., Jarrett P., Gomersall C.D., Lipman J., Lo T, O'Donoghue S., Paratz J., Paterson D., Roberts J.A., Starr T., Stephens D., Stuart J., Thomas J., Udy A., White H. Is inhaled prophylactic heparin useful for prevention and Management of Pneumonia in ventilated ICU patients?: The IPHIVAP investigators of the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *J. Crit. Care.* 2016; 34: 95–102. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.04.005
38. Yang Y., Haeger S.M., Sufilita M.A., Zhang F., Dailley K.L., Colbert J.F., Ford J.A., Picon M.A., Stearman R.S., Lin L., Liu X., Han X., Linhardt R.J., Schmidt E.P. Fibroblast Growth Factor Signaling Mediates Pulmonary Endothelial Glycocalyx Reconstitution. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2017; 56(6): 727–737. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0338OC
39. Hippensteel J.A., Anderson B.J., Orfila J.E., McMurt-ry S.A., Dietz R.M., Su G., Ford J.A., Oshima K.,

- Yang Y., Zhang F., Han X., Yu Y., Liu J., Linhardt R.J., Meyer N.J., Herson P.S., Schmidt E.P. Circulating heparan sulfate fragments mediate septic cognitive dysfunction. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4): 1779–1784. DOI: 10.1172/JCI124485
40. LaRivière W.B., Liao S., McMurtry S.A., Oshima K., Han X., Zhang F., Yan S., Haeger S.M., Ransom M., Bastarache J.A., Linhardt R.J., Schmidt E.P., Yang Y. Alveolar heparan sulfate shedding impedes recovery from bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318(6): L1198–L1210. DOI: 10.1152/ajplung.00063.2020
41. Foerster K.I., Hermann S., Mikus G., Haefeli W.E. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59(8): 967–980. DOI: 10.1007/s40262-020-00879-x. Erratum in: *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59(12): 1647.
42. Testa S., Prandoni P., Paoletti O., Morandini R., Tala M., Dellanoce C., Giorgi-Pierfranceschi M., Betti M., Danzi G.B., Pan A., Palareti G. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6): 1320–1323. DOI: 10.1111/jth.14871
43. Testa S., Legnani C., Antonucci E., Paoletti O., Dellanoce C., Cosmi B., Pengo V., Poli D., Morandini R., Testa R., Tripodi A., Palareti G; Coordinator of START2-Register. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(7): 1064–1072. DOI: 10.1111/jth.14457
44. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care. Med.* 2020; 46(6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
45. Joshi A., Hong J., Siva C. Recurrent Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome Receiving Newer Oral Anticoagulants: A Case Report and Review of Literature. *Clin. Med. Res.* 2017; 15(1–2): 41–44. DOI: 10.3121/cmr.2017.1349. PMID: 28751467; PMCID: PMC5573519
46. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., Holley A.B., Jimenez D., Le Gal G., Rali P., Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020; 158(3): 1143–1163. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559
47. Frydman G.H., Streiff M.B., Connors J.M., Piazza G. The Potential Role of Coagulation Factor Xa in the Pathophysiology of COVID-19: A Role for Anticoagulants as Multimodal Therapeutic Agents. *TH Open.* 2020; 4(4): e288–e299. DOI: 10.1055/s-0040-1718415
48. Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., Charney A.W., Narula J., Fayad Z.A., Bagiella E., Zhao S., Nadkarni G.N. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(1): 122–124. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
49. Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A., Dager W.E., Deitelzweig S.B., Ellsworth S., Garcia D., Kaatz S., Minichiello T. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50(1): 72–81. DOI: 10.1007/s11239-020-02138-z
50. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Lambert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ní Áinle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020; 41(4): 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
51. Obi A.T., Barnes G.D., Wakefield T.W., Brown S., Eliason J.L., Arndt E., Henke P.K. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2020; 8(4): 526–534. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009

ВКЛАД АВТОРОВ

Антонов В.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценных замечаний интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Осиков М.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Игнатова Г.Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Зотов С.О.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Antonov V.N.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Osikov M.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, including data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Ignatova G.L.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, including data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Zotov S.O.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of published work with data visualisation and display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Антонов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий учебной частью кафедры терапии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

Vladimir N. Antonov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Academic Office, Chair of Therapy, Faculty of Supplementary Professional Education, South-Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

Осиков Михаил Владимирович — доктор медицинских наук профессор; заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель отдела научной работы государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Игнатова Галина Львовна — доктор медицинских наук профессор; заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа.

<https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Зотов Семён Олегович* — старший лаборант кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7469-2386>

Контактная информация: e-mail: semenz2007@yandex.ru; тел.: +7 (908) 581-58-40;

ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454048, Россия

Mikhail V. Osikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Morbid Physiology, South-Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

Galina L. Ignatova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Therapy, Faculty of Supplementary Professional Education, South-Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Semen O. Zotov* — Senior Laboratory Assistant, Chair of Morbid Physiology, South-Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7469-2386>

Contact information: e-mail: semenz2007@yandex.ru; tel.: +7 (908) 581-58-40;

64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454048, Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author