

Коагулопатия при кардиохирургических вмешательствах в контексте пандемии COVID-19: мнение о проблеме

А.В. Басанец[✉], А.З. Рахимов, Р.М. Ибрагимов, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение) относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся прогрессирующим тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью. Тщательные стратегии скрининга, стандартные рекомендации и протоколы на уровне центров необходимы для выявления пациентов, которые подвергаются большему риску послеоперационных осложнений и летальности. В связи с высокой актуальностью проблемы мы рассматриваем возможное влияние COVID-19 на проходимость шунтированных сосудов коронарных артерий, в основном применительно к венозным шунтам. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении и дальнейшем изучении в рамках клинических рандомизированных исследований.

Ключевые слова: коагулопатия, COVID-19, D-димер

Для цитирования: Басанец А.В., Рахимов А.З., Ибрагимов Р.М., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Бузиашвили Ю.И. Коагулопатия при кардиохирургических вмешательствах в контексте пандемии COVID-19: мнение о проблеме. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):58–62. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202175

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Coagulopathy in cardiac surgery in the context of the COVID-19 pandemic: A review

Anna V. Basanets[✉], Akmal Z. Rakhimov, Rustam M. Ibrahimov, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Yuri I. Buziashvili

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Patients with concomitant cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors (age, male gender, arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity) belong to a particularly vulnerable cohort characterized by progressive severe COVID-19 and high hospital mortality. Thorough screening strategies, standardized guidelines, and center-level protocols are needed to identify patients who are at greater risk of postoperative complications and mortality. Therefore, in this review, we consider the possible impact of COVID-19 on the patency of bypass vessels in the coronary arteries, mainly in relation to venous shunts. However, this hypothesis needs to be confirmed and further studied in the framework of clinical randomized trials.

Keywords: coagulopathy, COVID-19, D-dimer

For citation: Basanets AV, Rakhimov AZ, Ibrahimov RM, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Buziashvili Yul. Coagulopathy in cardiac surgery in the context of the COVID-19 pandemic: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):58–62. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202175

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение)

относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся прогрессирующим тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью. Большинство пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеют нарушения в системе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Басанец Анна Викторовна** – ординатор клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: anna.basanets1000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1093-9834

Рахимов Акмал Закрияевич – канд. мед. наук, науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-9370-9419

Ибрагимов Рустам Маратович – канд. мед. наук, науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0003-4164-5051

Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-5422-2069

Тугеева Эльвина Фаатовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0003-1751-4924

Бузиашвили Юрий Иосифович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. клинко-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7016-7541

[✉]**Anna V. Basanets** – Resident, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: anna.basanets1000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1093-9834

Akmal Z. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9370-9419

Rustam M. Ibrahimov – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-4164-5051

Elmira U. Asymbekova – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Elvina F. Tugeeva – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Yuri I. Buziashvili – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7016-7541

гемостаза, которые имитируют системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) или развитие тромботической микро- и макроангиопатии [1]. Впервые о роли нарушений в системе гемостаза при COVID-19 сообщили G. Landoni и соавт. (2020 г.), предположив, что у пациентов в основе патогенеза острого повреждения легких лежат воспалительная реакция (цитокиновый шторм) и микрососудистый тромбоз. И даже предложили понятие MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) в качестве нового термина этого состояния. Коагулопатия у пациентов с COVID-19 связана с повышенным риском смертности [2]. Кроме того, значимость аномалий в системе гемостаза при COVID-19 становится все более очевидной по мере того, как у значительной части пациентов с тяжелой формой развиваются нераспознанные венозные и артериальные тромбоемболические осложнения. F. Doglietto и соавт. (2020 г.) в своем исследовании сообщили о более высоких рисках тромбоемболических осложнений у пациентов с COVID-19 после кардиохирургических операций по сравнению с контрольной группой [3]. Сообщений о случаях заболевания пациентов, перенесших операцию на сердце и у которых диагностирован COVID-19, немного. В литературе не представлены клинические данные для оценки риска и прогноза в отношении пациентов с COVID-19 и планируемым кардиохирургическим вмешательством. В международных руководствах отсутствуют стандартные протоколы и алгоритмы для пациентов с COVID-19, которым требуются кардиохирургические вмешательства.

Целью данного наблюдения является акцентирование внимания практикующих кардиохирургов и кардиологов на ведении пациентов, которым предстоит кардиохирургическое оперативное вмешательство в контексте текущей пандемии COVID-19.

Появляется все больше клинических исследований, демонстрирующих влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую функцию у пациентов с ранее существовавшим ССЗ. Кроме того, многочисленные исследования выявили артериальную гипертензию и сахарный диабет как одни из наиболее частых сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19, а зарегистрированный уровень летальности среди пациентов с ССЗ составил 10,5% по сравнению с 0,9% у пациентов без сопутствующих заболеваний [4]. Недавно M. Mehra и соавт. (2020 г.) продемонстрировали и подтвердили предыдущие отчеты, доказывающие, что наличие у пациента в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушения ритма сердца связаны с повышенным риском госпитальной смертности среди пациентов с COVID-19 [5]. Кроме того, продемонстрированы доказательства прямого вирусного поражения эндотелиальных клеток с развитием диффузного эндотелиального воспаления, что свидетельствует о тяжелых нарушениях в системе гемостаза [6]. Эндотелий наряду с его ключевыми иммунорегуляторными функциями также играет важную роль в поддержании динамического баланса между прокоагулянтными и фибринолитическими факторами в сосудистом русле. В состоянии покоя эндотелий образует барьер между протромботическим субэндотелиальным слоем и прокоагулянтными факторами свертывающей системы крови. Во время воздействия провоцирующего фактора активированные эндотелиоциты экспрессируют большое количество ингибиторов активатора плазминогена-1 (ключевого ингибитора эндогенного фибринолиза), тканевого фактора (мощного прокоагулянта) и высвобождают фактор фон Виллебранда (белок, способствующий росту тромба). Активированные эндотелиоциты снижают активность тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, способствуя прогрессированию тромбоза в сосудистой стенке [7]. Кроме того, иммунные

воспалительные цитокины усиливают тромботический ответ, включая образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, и, таким образом, способствуют прогрессированию тромбоза. Данный воспалительный каскад приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, активации каскада коагуляции и подавлению фибринолитических механизмов, что способствует увеличению протромботического потенциала. Подобные нарушения тонкого баланса эндотелия, свертывающей и фибринолитической системы приводят как к макрососудистым, так и к диффузным микрососудистым тромботическим осложнениям у пациентов с COVID-19 [8, 9].

Венозный тромбоз классически связывают с компонентами триады Вирхова, состоящей из застоя крови, активации эндотелия и гиперкоагуляции, что позволяет идентифицировать предрасположенную подгруппу пациентов с идентифицированным онкологическим заболеванием, недавним перенесенным оперативным вмешательством и длительной иммобилизацией [10]. Однако артериальный тромбоз чаще связан с повреждением эндотелия сосуда и повышенной реактивностью тромбоцитов, затрагивая в основном пациентов с модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия и сахарный диабет [11]. Тем не менее в последние годы описаны общие пути развития как венозного, так и артериального тромбоза, при этом воспаление и гиперкоагуляция являются ключевыми факторами в механизме обоих типов тромботических событий. Несмотря на то, что механизмы, лежащие в основе тромбоза сосудов при COVID-19, еще четко не определены, некоторые из них постулированы. Тропизм, который вирус проявляет к рецептору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 эндотелиальных клеток, приводит к эндотелиопатии и апоптозу эндотелиальных клеток. Соответствующее воспаление включает в себя высвобождение цитокинов с дальнейшим развитием эндотелиальной дисфункции и активации системы гемостаза. Кроме того, нарушение функции печени может привести к нарушению активации как внутреннего, так и внешнего пути свертывания крови и снижению образования антитромбина – противосвертывающей системы крови [12]. Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром), ассоциированная с COVID-19, также может вызывать протромботическое состояние, которое способствует венозному и артериальному тромбозу, включая развитие макро- и микрососудистых осложнений. Однако коагулопатия при COVID-19 отличается от классической, связанной с сепсисом ДВС-синдром с более высокими уровнями D-димера и относительно нормальными уровнями протромбинового времени (ПВ), фибриногена и тромбоцитов [13]. Кроме того, наличие антифосфолипидных антител связано с микротромбозом у пациентов с COVID-19 [14]. Доказательства эндотелиального повреждения также поступают из отчетов о вскрытии, которые дополнительно подтверждают сосудистое вовлечение COVID-19 с рядом убедительных доказательств высокой частоты как тромбоза глубоких вен, так и тромбоза легочной артерии *in situ*. Основные результаты этих вскрытий включали микрососудистый тромбоз в малом круге кровообращения [15]. Многочисленные анализы и систематические обзоры показали существенное бремя венозной тромбоемболии у пациентов с COVID-19, с частотой до 25% случаев венозной тромбоемболии и 20% случаев тромбоемболии легочной артерии у госпитализированных пациентов, особенно с более тяжелым течением, требующих неотложной госпитализации [16]. Одновременно растущее количество клинических, лабораторных и данных при аутопсии указывает на то, что COVID-19 может вызывать синдром полиорганной недостаточности, связанной с дисфункцией эндотелия сосудов в результате микровас-

кулярного тромбоза и иммунного дисбаланса [17]. Кроме того, клеточное повреждение и воспалительная реакция могут быть вызваны взаимодействием между вирусом и рецептором АПФ 2 – рецептором клеточной поверхности, экспрессируемым на поверхности эпителиальных клеток легких (альвеолоцитов 2-го типа), энтероцитов тонкой кишки и эндотелиальных клеток сосудов. Этот механизм может быть вовлечен в повреждение других жизненно важных органов, включая почки и головной мозг, на более поздних стадиях заболевания. Глубокая системная воспалительная реакция ответственна за коагулопатию, связанную с COVID-19 [18]. Пример таких морфологических изменений, показывающих накопление воспалительных клеток, приводящих к эндотелиальной дисфункции, представлен в гистологическом исследовании сосудистой ткани почки, кишечника и легких после аутопсии у пациентов с COVID-19 [19]. Более того, недавнее сообщение M. Sollini и соавт. (2020 г.) описывает морфологическую картину сосудов у пациентов с COVID-19 как «утолщение сосудов – thickening» [20]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что COVID-19 влияет на эндотелиальную функцию сосудов, и, следовательно, прямая вирусная инвазия играет важную роль в сосудистой дисфункции и воспалении у пациентов с COVID-19. Фактически из-за комплексного воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему основные кардиологические сообщества, включая Европейское общество кардиологов и Американский колледж кардиологов, выпустили руководства для диагностики и лечения ССЗ в контексте текущей пандемии COVID-19 [21, 22]. Поскольку все большее количество исследований подтверждает, что тяжелая форма COVID-19 подразумевает повышенную частоту опасных для жизни тромботических осложнений, необходимо проводить тщательный мониторинг показателей гемостаза: D-димера, фибриногена, ПВ, частичного тромбопластинового времени и количества тромбоцитов.

Хотя роль антикоагулянтов все еще изучается, в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России, которые находятся в общемировом тренде по вопросам профилактики и лечения COVID-19 и регулярно пересматриваются в связи с новыми данными об эффективности различных препаратов, в том числе и антикоагулянтов, всем пациентам, госпитализированным в стационар с COVID-19, рекомендовано назначение парентеральных антикоагулянтов [23]. Также согласно клиническим рекомендациям International Society on Thrombosis and Haemostasis профилактический прием низкомолекулярного гепарина следует рассматривать у всех пациентов, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19, включая пациентов, не находящихся в критическом состоянии [24]. Роль профилактических и терапевтических доз антикоагулянтов по-прежнему является предметом дискуссий в научном сообществе.

В настоящее время данные о COVID-19 и результатах кардиохирургических операций практически отсутствуют. Пациенты, которым требуются неотложные кардиохирургические вмешательства в контексте текущей пандемии, составляют важную и критическую категорию, поскольку данные вмешательства сопровождаются длительным сроком пребывания в стационаре, что повышает риск госпитального инфицирования. На сегодняшний день нет достаточных данных о влиянии COVID-19 на шунтированные сосуды коронарной артерии, в частности на проходимость трансплантата. У пациентов после перенесенного аортокоронарного шунтирования SARS-CoV-2 может связывать рецепторы АПФ 2 в шунтированных сосудах и, следовательно, влиять на частоту несостоятельности трансплантата за счет увеличения воспаления и дисфункции эндотелия сосудов и развития так называемого «тромбовоспаления». Более того, воспалительные эффекты цитокинов также

приводят к активации эндотелиальных клеток сосудов и повреждению эндотелия с увеличением протромботического потенциала. Также показано, что повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α и интерлейкин (ИЛ)-6, предполагает возможное взаимодействие «тромбовоспаления», эндотелиальной дисфункции и риска тромбоза, которое может привести к несостоятельности трансплантата шунтированных артерий [25]. S. Lei и соавт. (2020 г.) сообщили данные 34 пациентов, перенесших различные хирургические операции в течение инкубационного периода COVID-19, и отмечено, что операция может усугубить прогрессирование течения заболевания, поскольку уровень госпитальной летальности в его когорте – 20,6% – выше, чем у хирургических пациентов без COVID-19 [26]. Кардиохирургические операции часто сопровождаются тяжелым системным воспалительным ответом, известным как синдром системного воспалительного ответа. Контакт крови с соединениями неэндотелиального контура способствует активации путей коагуляции, факторов комплемента калликреин-кининовой системы и клеточного иммунного ответа, ведущего к развитию цитокинового шторма. Кроме того, ответ усугубляется синергической ролью хирургической травмы и реперфузионного повреждения миокарда левого желудочка после восстановления коронарного кровотока. Синдром системного воспалительного ответа может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в котором фактор некроза опухоли α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 β играют ключевую роль [27]. Z. Liu и соавт. (2020 г.) продемонстрировали, что повышенные уровни ИЛ-6 коррелируют с развитием ранних и поздних послеоперационных осложнений, таких как окклюзия шунтов и развитие ОРДС [28]. На основании исследований пациентов с ОРДС последовательно описывается сосуществование ДВС с последующим потреблением прокоагуляционных факторов свертывания крови. Это в свою очередь приводит к образованию микротромбов в сосудистом русле в результате избытка побочных продуктов свертывания крови и подавления эндогенных факторов антикоагуляции. В данном контексте особенности коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, могут быть не уникальными, однако величина тромботического ответа и его влияние на госпитальную летальность предполагают наличие дополнительных механизмов, которые остаются до конца не изученными [29].

Особое значение для сердечно-сосудистого хирурга имеет протромботическое состояние, описанное при COVID-19. При анализе 1099 пациентов из 550 больниц по всему Китаю уровень D-димера оказался повышен у 46,4% протестированных (260–560 нг/мл), и данное отклонение напрямую коррелировало с повышенной госпитальной летальностью [30]. S. Biswas и соавт. (2021 г.) отмечено, что микроваскулярный тромбоз и эндотелиальное повреждение легочной сосудистой сети могут опосредовать глубокую гипоксемию, наблюдаемую при тяжелом течении коронавирусной инфекции [31]. Также известно, что пациенты с COVID-19 подвержены более высокому риску тромбоэмболии легочной артерии. В группе пациентов с COVID-19 с ассоциированным диагнозом тромбоэмболии легочной артерии, о котором сообщили J. Chen и соавт. (2020 г.), наблюдались эмболы, расположенные в небольших долевых ветвях, что указывает на то, что тромбоэмболия легочной артерии, вероятно, являлась не основным фактором, а способствующим гипоксемии и ухудшению состояния [32]. Кроме того, в данном исследовании показано, что повышенные уровни D-димера при поступлении являются предиктором неблагоприятных исходов для пациентов с COVID-19 и должны предупреждать практикующих врачей о возможных рисках развития тромбоэмболических осложнений. В исследовании, в котором оценивали 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19, N. Tang и

соавт. (2020 г.) сообщили о положительной корреляции 28-дневной смертности с D-димером и ПВ, а также об отрицательной корреляции с количеством тромбоцитов [33]. В своем исследовании М. Nayiroğlu и соавт. (2020 г.) сообщили о более низких уровнях антитромбина и более высоких уровнях D-димера и фибриногена по сравнению с контрольной группой [34]. Также в исследовании F. Zhou и соавт. (2020 г.) сообщили о связи повышенного содержания D-димера с увеличением госпитальной летальности в исследовании, включающем 191 пациента [35]. Риск тромбоза необходимо учитывать при всех сердечно-сосудистых вмешательствах, включая механическую поддержку кровообращения и стандартные катетеры для мониторинга и инфузионной терапии.

В целом предполагается, что сосудистое воспаление, эндотелиальная дисфункция и тромбоз могут быть одними из важных ключевых факторов в патофизиологии неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, вызванных COVID-19. Также воздействие на один из ключевых факторов патогенеза медикаментозной терапией способно улучшить прогноз у данных пациентов. Кроме того, в недавнем наблюдении и дискуссии относительно дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызванного COVID-19, который может быть защищен применением ингибиторов АПФ, Z. Varga и соавт. (2020 г.) предполагают, что ингибиторы АПФ и статины могут иметь положительный эффект в предотвращении эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19. Антитромботические стратегии, включая раннее использование антикоагулянтов в дополнение к ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистые осложнения, вызванные COVID-19 [36, 37]. Однако окончательные выводы об их эффективности делать рано и необходимо изучить в дальнейших клинических рандомизированных исследованиях.

Заключение

Пациенты, которым требуется кардиохирургическое вмешательство, вероятно, будут иметь более тяжелые проявления COVID-19 из-за основного ССЗ, которое связано с высокой госпитальной летальностью. Хотя плановые операции на сердце отложены для предотвращения передачи коронавирусной инфекции и сокращения использования ресурсов, пациенты с неотложными показаниями, требующими хирургического вмешательства, могут по-прежнему подвергаться риску инфицирования на протяжении всего периода послеоперационного восстановления.

Тщательные стратегии скрининга, стандартные рекомендации и протоколы на уровне центров необходимы для выявления пациентов, которые подвергаются большому риску послеоперационных осложнений и летальности. Поэтому в данном обзоре мы рассматриваем возможное влияние COVID-19 на проходимость шунтированных сосудов коронарных артерий, в основном применительно к венозным шунтам. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении и в дальнейшем изучении в рамках клинических рандомизированных исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Iba T, Levy JH, Connors JM. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. DOI:10.1186/s13054-020-03077-0
- Самородов А.В., Золотухин К.Н. Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай. *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(2):137-42 [Samorodov AV, Zolotukhin KN. Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):137-42 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142
- Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F. Factors Associated with Surgical Mortality and Complications Among Patients with and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020;155(8):1-14. DOI:10.1001/jamasurg.2020.2713
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50. DOI:10.1016/j.dsx.2020.03.013
- Mehra M, Desai S, Kuy S, et al. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582. DOI:10.1056/NEJMc2021225
- Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):63. DOI:10.1007/s11906-020-01078-6
- Siddiqi H, Libby P, Ridker P. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):1-5. DOI:10.1016/j.tcm.2020.10.005
- Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. DOI:10.1186/s13054-020-03062-7
- Pourafkari L, Mirza-Aghzadeh-Attari M, Zarrintan A, Mousavi-Aghdhas SA. Clinical Experience, Pathophysiology, and Considerations in the Prophylaxis and Treatment of Hypercoagulopathy of COVID-19: A Review Study. *Iran J Med Sci*. 2021;46(1):1-14. DOI:10.30476/ijms.2020.87233.1730
- Ahmed S, Zimba O, Gasparian A. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-43. DOI:10.1007/s10067-020-05275-1
- Kashi M, Jacquin A, Dakhil B. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res*. 2020;192:75-7. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.025
- Maiuolo J, Mollace R, Gliozzi M. The Contribution of Endothelial Dysfunction in Systemic Injury Subsequent to SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9309. DOI:10.3390/ijms21239309
- Colling M, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-8. DOI:10.1177/1358863X20932640
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. DOI:10.1056/NEJMc2007575
- Lax S, Skok K, Zechner P. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-61. DOI:10.7326/M20-2566
- Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-91. DOI:10.1002/rth2.12439
- Wichmann D, Sperhake J, Lütgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77. DOI:10.7326/M20-2003
- Iwasaki M, Saito J, Zhao H, et al. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 2021;44(1):13-34. DOI:10.1007/s10753-020-01337-3
- Huertas A, Montani D, Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. DOI:10.1183/13993003.01634-2020
- Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]-FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;1-7. DOI:10.1007/s00259-020-05084-3
- Fulchand S. Covid-19 and cardiovascular disease. *BMJ*. 2020;369:m1997. DOI:10.1136/bmj.m1997
- Shah P, Welt F, Mahmud E. Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the COVID-19 Pandemic: An ACC/SCAI Position Statement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):1484-8. DOI:10.1016/j.jcin.2020.04.001
- Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV): Временные методические рекомендации. М., 2020.

- Версия 8.2020 [Avdeev SN, Adamian LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCoV): Vremennye metodicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2020. Versiya 8.2020 (in Russian)].
24. Thachil J, Tang N, Gando S. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810
 25. Topal G, Loesch A, Dashwood M. COVID-19 – Endothelial Axis and Coronary Artery Bypass Graft Patency: A Target for Therapeutic Intervention? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(5):757-63. DOI:10.21470/1678-9741-2020-0303
 26. Lei S, Jiang F, Su W. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100331. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100331
 27. Jin Y, Ji W, Yang H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. DOI:10.1038/s41392-020-00454-7
 28. Liu Z, Li J, Chen D. Dynamic Interleukin-6 Level Changes as a Prognostic Indicator in Patients With COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11:1093. DOI:10.3389/fphar.2020.01093
 29. Gando S, Fujishima S, Saitoh D. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res.* 2020;191:15-21. DOI:10.1016/j.thromres.2020.03.023
 30. Li J, Liu Z, Wu G. D-Dimer as a Prognostic Indicator in Critically Ill Patients Hospitalized With COVID-19 in Leishenshan Hospital, Wuhan, China. *Front Pharmacol.* 2020;11:600592. DOI:10.3389/fphar.2020.600592
 31. Biswas S, Thakur V, Kaur P, et al. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021;146:110371. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110371
 32. Chen J, Wang X, Zhang S. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620936772. DOI:10.1177/1076029620936772
 33. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. DOI:10.1111/jth.14817
 34. Hayroğlu M, Çınar T, Tekkeşin A. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(6):842-8. DOI:10.1590/1806-9282.66.6.842
 35. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 36. Ingraham N, Barakat A, Reilkoff R. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000912. DOI:10.1183/13993003.00912-2020
 37. Varga Z, Flammer A, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



OMNIDOCTOR.RU