

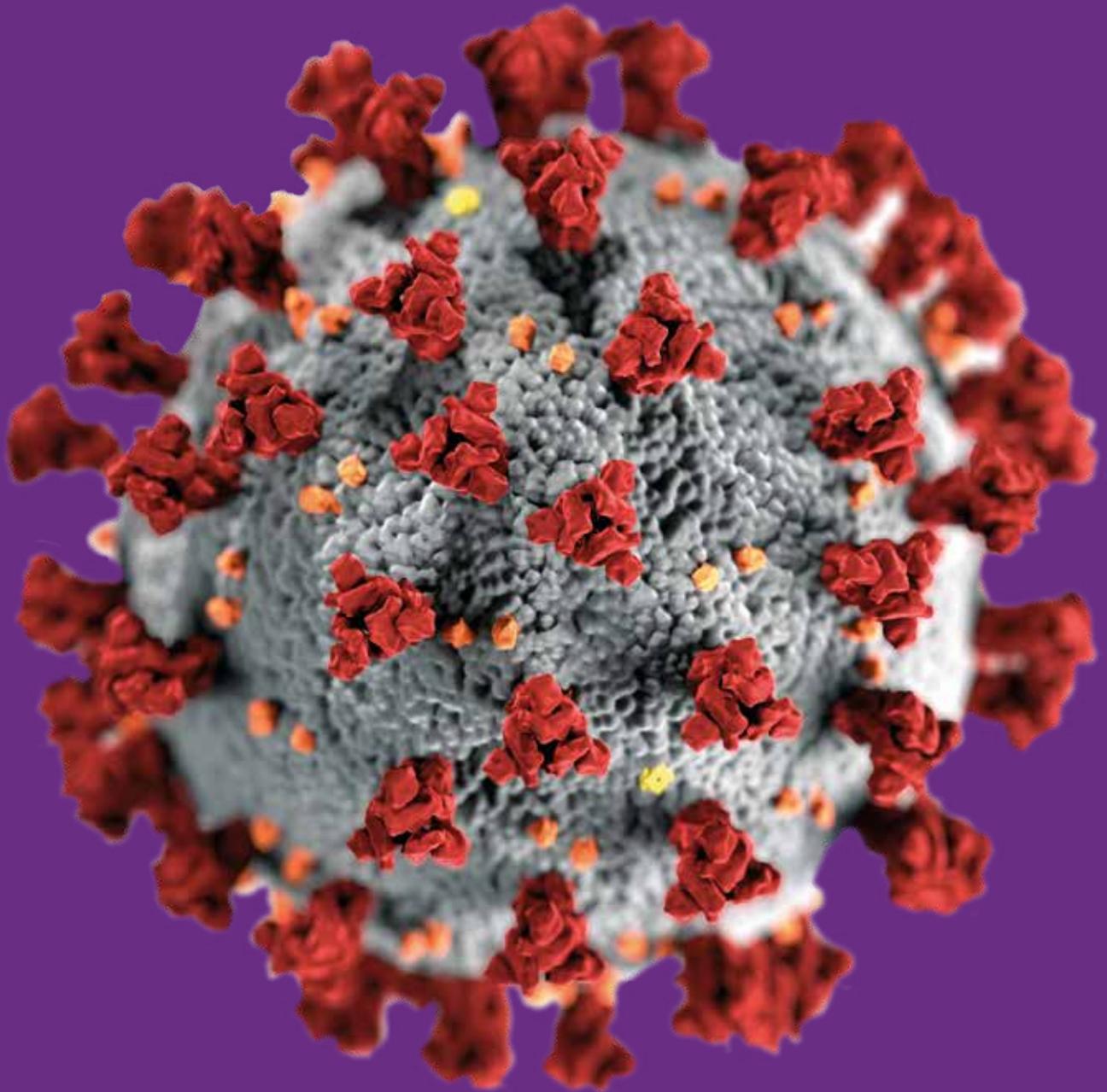
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • ТОМ 14 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 2

www.gynecology.su

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



Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

А.Д. Макацария¹, К.Н. Григорьева¹, М.А. Мингалимов¹, В.О. Бицадзе¹,
Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова², И. Элалами^{1,3,4}, А.С. Шкода⁵,
В.Б. Немировский⁵, Д.В. Блинов^{6,7,8}, Д.В. Митрюк⁹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

²ООО «Лечебный Центр»; Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

³Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

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

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44;

⁶Институт Превентивной и Социальной Медицины;
Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁷Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111;

⁸Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования
«Московский медико-социальный институт имени Ф. П. Газа»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская улица, д. 5, стр. 1–1а;

⁹Государственный университет медицины и фармации имени Николае Тестемицану;
Республика Молдова, MD 2004 Кишинев, бул. Штефан чел Маре, д. 165

Для контактов: Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

Резюме

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое бета-коронавирусом SARS-CoV-2, которое получило распространение по всему миру в 2020 г. У большинства тяжелых пациентов клиническая картина начинается с дыхательной недостаточности, в последующем прогрессирующей вплоть до полиорганной недостаточности. Самым неблагоприятным прогностическим признаком является развитие коагулопатии. На основании анализа доступных на сегодняшний день клинических данных, у 71,4 % погибших и у 0,6 % выживших имелись признаки явного ДВС-синдрома. Мониторинг содержания Д-димера, протромбинового времени, количества тромбоцитов и уровня фибриногена важен для определения показаний к назначению лечения и госпитализации у пациентов с COVID-19. При ухудшении этих параметров должна проводиться более «агрессивная» реанимационная помощь. Низкомолекулярный гепарин (НМГ) следует назначать всем пациентам с диагностированной инфекцией COVID-19 (включая некротических больных), которым требуется госпитализация, при отсутствии у данных больных противопоказаний к НМГ.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирус, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ДВС-синдром, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярный гепарин, НМГ

Для цитирования: Макацария А. Д., Григорьева К. Н., Мингалимов М. А., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Третьякова М. В., Элалами И., Шкода А. С., Немировский В. Б., Блинов Д. В., Митрюк Д. В. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):123–131. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.132>.

Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation

Alexander D. Makatsariya¹, Kristina N. Grigorieva¹, Marat A. Mingalimov¹,
Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova², Ismail Elalamy^{1,3,4},
Andrey S. Shkoda⁵, Vyacheslav B. Nemirovskiy⁵, Dmitry V. Blinov^{6,7,8}, Diana V. Mitryuk⁹

¹Sechenov University; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

²«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

³Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

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

⁵City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobov,
Moscow Healthcare Department; 44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁶Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁷Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1st Uspenskoye Highway, 111,
Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia;

⁸Moscow Haass Medical – Social Institute; 5, 1–1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

⁹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy;
165 Blvd. Stefan cel Mare, Kishinev MD 2004, Republic of Moldova

Corresponding author: Alexander D. Makatsariya, e-mail: gemostasis@mail.ru

Abstract

COVID-19 is an infectious disease caused by the beta-coronavirus SARS-CoV-2 that in 2020 has spread worldwide. In most severe patients, the clinical picture begins with respiratory failure further deteriorating up to multiple organ failure. Development of coagulopathy is the most adverse prognostic. Analyzing currently available clinical data revealed that 71.4 % and 0.6 % of survivors and fatal cases, respectively, demonstrated signs of overt disseminated intravascular coagulation (DIC). Monitoring D-dimer level, prothrombin time, platelet count and fibrinogen content is important for determining indications for treatment and hospitalization in COVID-19 patients. In case such parameters deteriorate, a more pro-active “aggressive” intensive care should be applied. Low molecular weight heparin (LMWH) should be administered to all patients with diagnosed COVID-19 infection (including non-critical patients) requiring hospitalization, but having no contraindications to LMWH.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, disseminated intravascular coagulation, DIC, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin, LMWH

For citation: Makatsariya A. D., Grigorieva K. N., Mingalimov M. A., Bitsadze V. O., Khizroeva J. Kh., Tretyakova M. V., Elalamy I., Shkoda A. S., Nemirovskiy V. B., Blinov D. V., Mitryuk D. V. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):123–131. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.132>.

Введение

31 декабря 2019 г. китайские регуляторные органы сообщили о 27 случаях заболевания пневмонией неизвестной этиологии. Позже выяснилось, что возбудителем, который приводит к развитию тяжелого течения респираторного синдрома, является бета-коронавирус SARS-CoV-2 [1, 2]. За последние годы в качестве причины развития тяжелого течения острого респираторного синдрома имели место 2 другие эпидемии бета-коронавируса. Так, в 2003 г. эпидемия похожего вируса SARS-CoV вызывала тяжелый острый респира-

Introduction

On December 31, 2019, Chinese regulatory authorities reported 27 cases of pneumonia of unknown etiology. Later, it was uncovered that the causative agent leading to development of a severe respiratory syndrome was identified as beta-coronavirus SARS-CoV-2 [1, 2]. Over the last years, two other beta-coronavirus epidemics causing development of severe acute respiratory syndrome occurred. In particular, in 2003 an epidemic of similar virus SARS-CoV caused Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), whereas in 2012 it was highlighted

торный синдром (ТОРС, англ. Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), а в 2012 г. распространился ближневосточный респираторный синдром (англ. Middle East Respiratory Syndrome, MERS). Важно отметить, что источниками инфекции, по-видимому, во всех случаях являются животные: циветы при SARS и одногорбые верблюды при MERS, и хотя непосредственный животный источник для агента 2019-CoV-2 еще предстоит определить, возможно, что летучие мыши могут являться общим резервуаром для всех этих РНК-бета-коронавирусов [3, 4].

ДВС-синдром при вирусной инфекции

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – это приобретенная, вторичная острая коагулопатия потребления, в основе патогенеза которой лежит генерализованная диффузная гемокоагуляция с образованием большого количества фибриновых сгустков и микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, ведущая к вторичной активации фибринолиза, снижению/истощению активности антикоагулянтной системы и характеризующаяся развитием полиорганной недостаточности вследствие нарушения микроциркуляции и возникновения множества кровоизлияний [5–8]. Полиорганная недостаточность протекает наиболее тяжело у тех больных, у которых развивается коагулопатия.

До недавнего времени ДВС-синдром классифицировали по стадиям (рис. 1).

В настоящее время от этой классификации отказались и выделяют «явный» ДВС-синдром – это фибринолитическая/геморрагическая форма и «неявный» – без кровотечения/тромботическая форма. При вирусных инфекциях образуется иммунный комплекс «антиген–антитело», вследствие чего происходит генерализованное поражение эндотелия капилляров, развивается септическая коагулопатия, происходит

with spread of the Middle East Respiratory Syndrome (MERS). It is worth noting that in all cases animals seemed to be a source of infection: civets in SARS and Arabian camels in MERS. Although a direct animal source for 2019-CoV-2 has yet to be determined, it is possible that bats may serve as a common reservoir shared by all such RNA-beta-coronaviruses [3, 4].

Disseminated intravascular coagulation in viral infection

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an acquired, secondary acute coagulopathy of consumption, which pathogenesis is based on generalized diffuse hemocoagulation with formation of a large number of fibrin clots and microthrombi in the microcirculatory vessels, resulting in subsequently activated fibrinolysis, decrease/exhaustion of anticoagulant system activity and characterized by development of multiple organ failure due to impaired microcirculation and multiple hemorrhages [5–8]. Multiple organ failure proceeds most severely in patients with developed coagulopathy.

Until recently, DIC was classified according to stages (Fig. 1).

However, such classification was rejected. Currently, “obvious” (fibrinolytic/hemorrhagic form) and “unobvious” (lacks bleeding/thrombotic form) DIC types are distinguished. Viral infections are coupled to formation of antigen–antibody complex resulting in the generalized endothelial capillary injury, septic coagulopathy, uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines, generalized activation of the blood coagulation system and DIC developing (a diffusion induced coagulation occurs in case of generalized endothelial activation). In various infections, DIC is mainly featured with inflammatory course being manifested as systemic inflammatory response syndrome (Fig. 2).

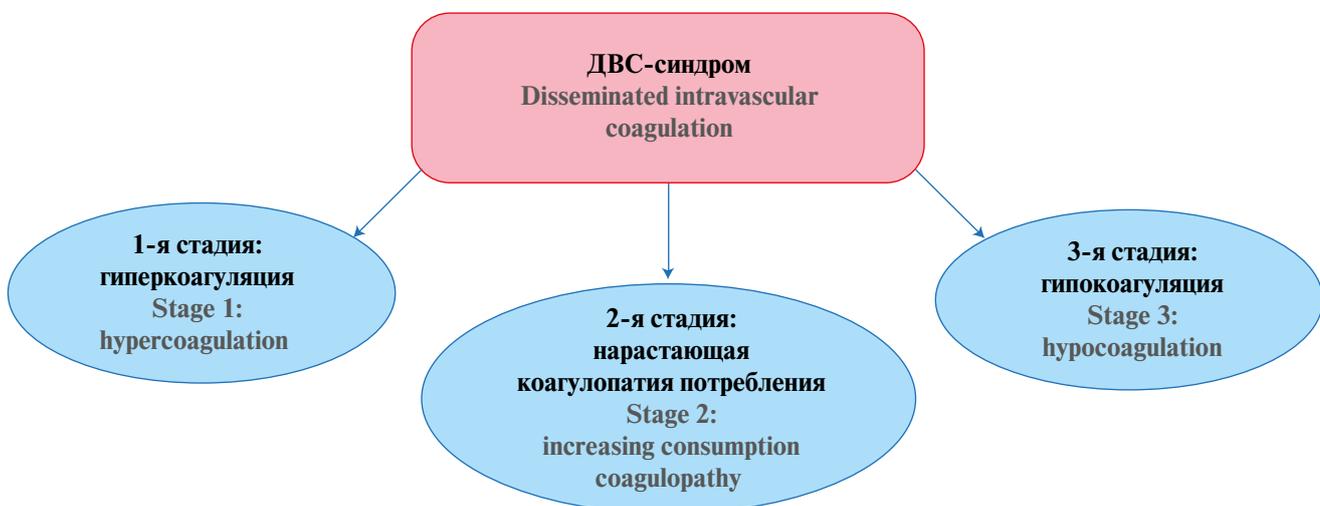


Рисунок 1. Классификация ДВС-синдрома, применявшаяся до недавнего времени.

Figure 1. Recently used DIC classification.

неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов, генерализованная активация свертывающей системы крови и развивается ДВС-синдром (при генерализованной эндотелиальной активации происходит диффузная индукция свертывания). ДВС-синдром при различных инфекциях носит в основном воспалительный характер и проявляется в форме синдрома системного воспалительного ответа (рис. 2).

Патологический процесс в данном случае протекает по типу экспериментального феномена Санарелли–Шварцмана¹ (происходит снижение количества тромбоцитов и развивается коагулопатия потребления). Реакция Санарелли–Шварцмана – особая форма воспалительной реакции на эндотоксин. Активированные CD4 Т-клетки и лейкоциты продуцируют провоспалительные соединения, включающие фактор некроза опухоли-альфа (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α), интерлейкины (IL), цитокины и др., что приводит к «цитокиновому шторму». Потом включаются разные формы клеточного ответа, которые стимулируют секрецию про- и противовоспалительных соединений, активацию прокоагулянтов, активацию генов, регуляцию рецепторов и иммуносупрессию. Эндотоксин стимулирует секрецию тканевого фактора эндотелиальными клетками и таким образом приводит к продукции прокоагулянтов, в то же время уменьшая антитромботическое действие активированного протеина С [9, 10].

¹ Григорий Шварцман (1896–1965) – одессит, выпускник Брюссельского университета, увлекался экспериментальной иммунологией. Шварцман подобно Артюсу вводил эндотоксин кроликам дважды, но с интервалом в 1 день (что для продукции антител недостаточно). Шварцман показал, что вторая инъекция вызывает на месте первой подкожный инфильтрат и геморрагический некроз. Джузеппе Санарелли (1864–1940) – врач-гигиенист; 4 года изучая патогенез холеры, впервые в эксперименте вызвал развитие эндотоксинового шока у зараженных кроликов, вводя им повторно через сутки фильтрат бульонной культуры грамотрицательных бактерий.

In this case, the pathological process is similar to the experimental Sanarelli–Shvartzman¹ phenomenon (lowered platelet count and developing consumption coagulopathy). Sanarelli–Shvartzman phenomenon is a specific body reaction to endotoxins, which cause thrombosis in the affected tissue. Activated CD4 T cells and leukocytes produce pro-inflammatory compounds such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL), cytokines etc., which lead to a “cytokine storm”. After that, diverse cellular responses become activated, which stimulate secretion of pro- and anti-inflammatory substances, activation of procoagulants, gene activation, receptor regulation and immunosuppression. Endotoxin stimulates tissue factor secretion by endothelial cells, thereby resulting in production of procoagulants, while reducing antithrombotic effect of activated protein C [9, 10].

Clinical manifestations and laboratory data

The range of COVID-19 clinical manifestations includes fever, myalgia, cough and shortness of breath, less frequently headaches, diarrhea, nausea and vomiting [11]. In most severe patients, the clinical picture begins with respiratory failure further progressing towards multiple organ failure. Developing coagulopathy represents the most adverse prognostic sign in such patients [12]. In particular, patients diagnosed with COVID-19 requiring

¹ Grigory Shvartzman (1896–1965), was born in Odessa (Russian Empire, currently Ukraine); graduated from the University of Brussels, was interested in experimental immunology. Like Arthus, Shvartzman administered endotoxin to rabbits twice, but at one-day interval (insufficient for antibody production). Shvartzman showed that the second injection triggered a subcutaneous infiltration and hemorrhagic necrosis locally. Giuseppe Sanarelli (1864–1940) was a hygienist; studied cholera pathogenesis for four years, for the first time caused development of endotoxin shock experimentally in infected rabbits by repeatedly injecting one day later a broth culture filtrate containing Gram-negative bacteria.

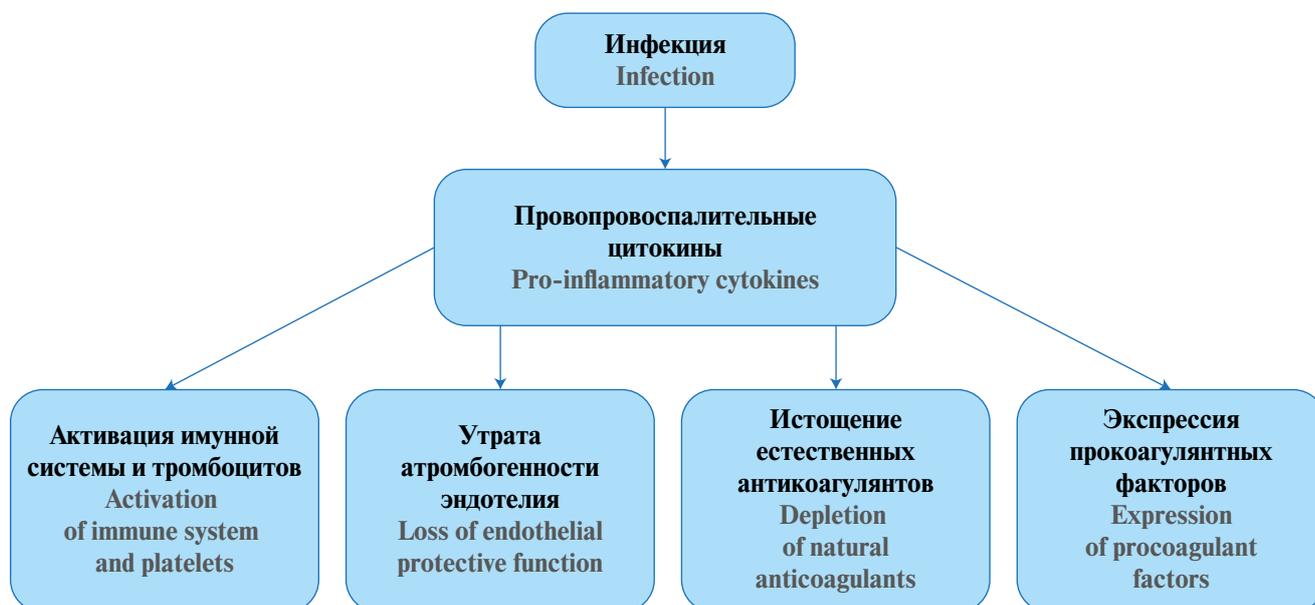


Рисунок 2. Патогенез развития ДВС-синдрома.

Figure 2. The pathogenesis of DIC development.

Клинические проявления и лабораторные данные

В спектр клинических проявлений, возникающих при COVID-19, входят лихорадка, миалгия, кашель и одышка, реже головная боль, диарея, тошнота и рвота [11]. У большинства тяжелых пациентов клиническая картина начинается именно с дыхательной недостаточности, в последующем прогрессирующей вплоть до полиорганной недостаточности. Самым неблагоприятным прогностическим признаком у этих больных является развитие коагулопатии [12]. Так, у пациентов с диагностированным COVID-19, которым требовалась госпитализация, уровень Д-димера был выше нормального [13]. Уже точно известно, что именно пожилые люди и лица с сопутствующими заболеваниями погибают от инфекции, вызванной вирусом 2019-CoV-2 (обе эти группы имеют повышенный уровень Д-димера). На сегодняшний момент уже доступны результаты большого клинического исследования, в которое входило 1099 пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 из более чем 550 медицинских центров Китая. Исследование показало, что уровень Д-димера был > 500 нг/мл у 46,4 % пациентов, при этом у 43,0 % из них заболевание протекало в легкой форме и около 60,0 % имели тяжелое течение [12]. N. Tang с соавт. в другом исследовании определили, что значительно повышенный уровень Д-димера является одним из предикторов смертности. Они отметили, что у умерших содержание Д-димера составляло в среднем 2,12 мкг/мл (0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель составлял 0,61 мкг/мл (0,35–1,29 мкг/мл) при норме < 0,5 мкг/мл [13]. С. Huang и его коллеги также отметили, что уровень Д-димера при поступлении был выше у пациентов, нуждавшихся в реанимационной поддержке. Также было продемонстрировано, что у лиц с тяжелым течением SARS-CoV-2, поступивших в отделения интенсивной терапии, определяли высокие уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-2 и IL-7, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, интерферон- γ -индуцибельного белка (IP-10), моноцитарного хемоаттрактного белка (MCP-1), макрофагального белка воспаления (MIP-1 α) и TNF- α . Это позволяет предположить, что у них мог развиваться эффект цитокинового шторма [11].

Кроме этого, у больных определяли количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ). N. Tang с соавт. пришли к выводу, что ПВ у погибших также было значительно увеличено при поступлении и составляло в среднем 15,5 с (14,4–16,3 с) против 13,6 с (13,0–14,3 с) у выживших при нормальном диапазоне 11,5–14,5 с [13].

Известно, что тромбоцитопения у пациентов с тяжелым сепсисом является плохим прогностическим признаком и приводит к более высокому проценту смертности [14, 15]. G. Lippi с соавт. провели сравнительный метаанализ 9 исследований с участием в общей

hospitalization contained D-dimer at higher level compared to normal range [13]. It has been uncovered that elderly and subjects (both bear elevated D-dimer level) with comorbidities solely die due to 2019-CoV-2 virus infection. To date, the results of a large-scale clinical study on 1099 patients with laboratory-confirmed COVID-19 from more than 550 Chinese medical centers are now available. It was reported that in 46.4 % of patients D-dimer level was > 500 ng/ml, 43.0 % and about 60.0 % of which had mild and severe symptoms, respectively [12]. In another study N. Tang et al. found that a significantly increased D-dimer level was one of mortality predictors noting that deceased patients vs. survivors contained mean D-dimer level at 2.12 μ g/ml (0.77–5.27 μ g/ml) vs. 0.61 μ g/ml (0.35–1.29 μ g/ml) compared to normal range below 0.5 μ g/ml [13]. С. Huang et al. also noted that on hospital admission D-dimer level was higher in patients requiring intensive care as well as that patients with severe COVID-19 admitted to intensive care units had high serum levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-2 and IL-7, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IFN- γ -inducible protein (IP-10), monocyte chemoattract protein (MCP-1), macrophage inflammatory protein (MIP-1 α) and TNF- α suggesting developed cytokine storm [11].

In addition, platelet count and prothrombin time (PT) were measured in patients. N. Tang et al. concluded that on admission platelet count and PT were also slightly increased in deceased patients vs. survivors that averaged 15.5 s (14.4–16.3 s) vs. 13.6 s (13.0–14.3 s) (normal range was 11.5–14.5 s) [13].

Thrombocytopenia in patients with severe sepsis is known to be a poor prognostic sign and leads to higher mortality rate [14, 15]. G. Lippi et al. performed meta-analysis of 9 studies totally involving 1779 COVID-19 patients, among which 399 (22.4 %) had severe disease. It demonstrated that platelet count was significantly lower in patients with more severe course of SARS-CoV-2 infection (VRS = $-31 \times 10^9/l$; 95 % CI from -35 to $-29 \times 10^9/l$). Analyzing subgroups by comparing patient survival rate showed that platelet count was even lower in case of lethal outcomes (VRS = $-48 \times 10^9/l$; 95 % CI from -57 to $-39 \times 10^9/l$). Four studies (n = 1427) showing data on thrombocytopenia rate demonstrated that low platelet count was associated with more than a 5-fold increase in risk of severe COVID-19 (OR = 5.1; 95 % CI = 1.8–14.6) [16].

It is very important to continuously monitor hemostatic parameters (D-dimer values, PT and platelet count) in intensive care units to detect deterioration of patients (Table 1). In addition to these indicators, H. Wada et al. recommended to estimate plasma fibrinogen level if necessary [17].

Based on published data on septic coagulopathy, monitoring D-dimer, PT, platelet count and fibrinogen measurement is important for determining indications for treatment and hospital admission of COVID-19 patients

сложности 1779 пациентов с COVID-19, у 399 (22,4 %) из них заболевание протекало в тяжелой форме. Данный метаанализ продемонстрировал, что количество тромбоцитов было значимо ниже у пациентов с более тяжелым течением SARS-CoV-2 (BPC = $-31 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ от -35 до $-29 \times 10^9/\text{л}$). Анализ подгрупп, сравнивающих пациентов по выживаемости, показал, что в случаях летальных исходов уровень тромбоцитов был еще ниже (BPC = $-48 \times 10^9/\text{л}$; 95 % ДИ от -57 до $-39 \times 10^9/\text{л}$). В 4 исследованиях ($n = 1427$), в которых были представлены данные о частоте тромбоцитопении, низкое количество тромбоцитов ассоциировалось с более чем пятикратным повышением риска развития тяжелого COVID-19 (ОШ = 5,1; 95 % ДИ = 1,8–14,6) [16].

Очень важно проводить постоянный мониторинг гемостатических показателей (значений Д-димера, ПВ и количества тромбоцитов) в отделениях реанимации и интенсивной терапии для выявления ухудшения состояния пациентов (табл. 1). В дополнение к этим показателям Н. Wada с соавт. при необходимости рекомендуют оценивать уровень фибриногена в плазме [17].

Основываясь на опубликованных данных по септической коагулопатии, мониторинг значений Д-димера, ПВ, количества тромбоцитов и содержания фибриногена важен для определения показаний к назначению лечения и госпитализации у пациентов с COVID-19 [18–20]. При ухудшении этих параметров должна проводиться более «агрессивная» реанимационная помощь. Это отметили N. Tang с соавт. в своей работе, в которой описывается исход 183 пациентов, поступивших в больницу Тунцзи в Ухане с РНК-подтвержденной пневмонией 2019-nCoV2 в период с 1 января по 3 февраля 2020 г. Средний возраст пациентов составил 54 года, 41,0 % имели сопутствующие хронические заболевания (сердечно-сосудистые, респираторные, онкологические, печени и почек). Все пациенты получали поддерживающую терапию и противовирусные препараты. На момент составления отчета 42,6 % пациентов были выписаны из больницы, 45,9 % оставались на стационарном лечении, общая летальность составила 11,5 %. У пациентов каждые 3 дня в течение первых 2 нед пребывания в стационаре определяли ПВ, активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, фибриноген, Д-димер и продукты распада фибрина. Оценивая данные, они пришли к выводу, что у 71,4 % погибших и у 0,6 % выживших имелись признаки явного ДВС-синдрома, при этом медиана времени обнаружения ДВС-синдрома составила 4 дня [13].

[18–20]. Upon deterioration of such parameters, a more “aggressive” resuscitation aid should be provided as noted by N. Tang et al. describing the outcome of 183 patients admitted to Tongji Hospital in Wuhan with RNA-SARS-CoV-2 confirmed pneumonia, within the January 1 – February 3, 2020. Patients were characterized by mean age of 54 years, 41.0 % of which had comorbid chronic diseases (cardiovascular, respiratory, oncological, liver and kidney diseases). All patients received maintenance therapy and antiviral drugs. At the time of reporting, 42.6 % of patients were discharged from hospital, 45.9 % continued inpatient treatment, and the total mortality rate was 11.5 %. Every 3 days during the first 2 weeks of hospital stay; all patients were measured for PT, activated partial thromboplastin time, antithrombin III, fibrinogen, D-dimer and fibrin degradation products. Assessing the data, they concluded that 71.4 % and 0.6 % of deceased patients and survivors, respectively, displayed signs of “obvious” DIC, with median time to detection of DIC comprising 4 days [13].

COVID-19 treatment

Pathophysiology of DIC is complex and multifactorial, as cellular and plasma elements of hemostasis and components of the innate immunity interact in response to persistent infectious pathogen [21]. In case of the coronavirus infection, vascular endothelium is damaged, platelet and leukocyte activation occurs, which in turn leads to affected regulation of thrombin formation both systematically and locally (e. g., in the lungs of patients with severe pneumonia), resulting in fibrin deposition and subsequent tissue damage as well as development of microangiopathic pathology [22]. It just solely accounts for so great importance of timely inhibited thrombin formation. Current widely available therapeutic intervention in this regard is administration of low molecular weight heparin (LMWH) at prophylactic dose. All patients diagnosed with COVID-19 infection requiring hospitalization (including non-critical patients) should be administered with LMWH if they lack any contraindications (active bleeding, platelet count $< 25 \times 10^9/\text{L}$, intolerance to LMWH). The advantage of this approach has recently become evident. In particular, N. Tang et al. presented the study with 449 patients suffering from severe COVID-19, 99 of which received heparin (mainly LMWH) at prophylactic dose. It was found that regardless of the heparin administration on day 28 mortality rate did not differ. Despite this, while assessing

Таблица 1. Мониторинг гемостатических показателей для выявления ухудшения состояния.

Table 1. Monitoring hemostatic parameters to reveal deteriorated patient condition.

Порядок определения гемостатических показателей / A procedure for measuring hemostatic parameters	
1	Д-димер / D-dimer
2	Протромбиновое время / Prothrombin time (PT)
3	Тромбоциты / Platelets
4	Фибриноген / Fibrinogen

Лечение COVID-19

Патофизиология ДВС-синдрома сложна и многофакторна, так как происходит взаимодействие клеточных и плазматических элементов системы гемостаза и компонентов врожденного иммунитета в ответ на персистенцию инфекционного возбудителя [21]. При коронавирусной инфекции происходит повреждение сосудистого эндотелия, активация тромбоцитов и лейкоцитов, что в свою очередь ведет к нарушению регуляции образования тромбина как системно, так и локально (например, в легких у больных тяжелой пневмонией), приводя к отложению фибрина с последующим повреждением тканей и развитием микроангиопатической патологии [22]. Именно поэтому так важно своевременно ингибировать образование тромбина. Единственное широкодоступное на данный момент лечение в этом отношении – это назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ). НМГ следует назначать всем пациентам с диагностированной инфекцией COVID-19 (включая некритических больных), которым требуется госпитализация, при отсутствии у данных больных противопоказаний (активное кровотечение, количество тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$, непереносимость НМГ). Преимущество такого подхода в последнее время стало очевидным. Так, N. Tang с соавт. представили работу, в которую были включены 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19; из них 99 получали гепарин (в основном, НМГ) в профилактических дозах. Уровень смертности на 28-й день не различался вне зависимости от приема гепарина. Несмотря на это, если к пациентам применить шкалу сепсис-индуцированной коагулопатии, можно сделать вывод, что антикоагулянтная терапия НМГ была ассоциирована с лучшим прогнозом (40,0 % против 64,2 %; $p = 0,029$) [23, 24]. Также было отмечено, что при приеме НМГ у лиц с более чем шестикратным увеличением содержания Д-димера уровень смертности снизился (32,8 % против 52,4 %; $p = 0,017$). НМГ следует назначать всем тяжелобольным пациентам для предотвращения венозной тромбоэмболии. Кроме того, было показано, что НМГ обладает также противовоспалительными свойствами, которые могут быть дополнительным преимуществом при коронавирусной инфекции, так как при этом заболевании заметно повышено содержание провоспалительных цитокинов [11, 12, 25]. Также прием НМГ в профилактической дозе способствует предупреждению повреждения эндотелия.

В настоящее время существуют и другие экспериментальные методы лечения COVID-19, которые включают применение антитромбина, рекомбинантного тромбомодулина и гидроксихлорохина, что также оправдано для прерывания патогенетической цепи, которая способна привести к летальному исходу.

Заключение

Международное общество по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and

patients by sepsis-induced coagulopathy score, it allowed to conclude that LMWH anticoagulant therapy was associated with better prognosis (40.0 % vs. 64.2 %; $p = 0.029$) [23, 24]. It was also noted that LMWH administration in patients having more than six-fold elevated D-dimer level, mortality rate was decreased (32.8 % vs. 52.4 %; $p = 0.017$). LMWH should be administered to all seriously ill patients to prevent venous thromboembolism. In addition, it was shown that LMWH also exerts anti-inflammatory properties, which may serve as an additional benefit during coronavirus infection, as this disease was highlighted with markedly elevated pro-inflammatory cytokine level [11, 12, 25]. Also LMWH applied at prophylactic dose aids to prevent endothelial damage.

Finally, other experimental COVID-19 therapeutic approaches are currently available, which include use of antithrombin, recombinant thrombomodulin and hydroxychloroquine, which are also justified for interrupting a pathogenetic chain potentially resulting in lethal outcome.

Conclusion

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) recommends to measure D-dimer, PT and platelet count in all COVID-19 patients. Decline in platelet count is caused by formation of thrombotic clots (thrombosis), which in turn leads to disturbed tissue microcirculation (increased platelet consumption for formation of primary platelet thrombi occurs). Elevated plasma D-dimer level (a product of fibrin degradation) points at fibrinolytic process, a key indicator of the thrombotic state. PT (reflects blood clotting time) is increased in DIC. Decrease in platelet count and markedly elevated D-dimer level is a prognostically unfavorable factor.

Use of LMWH preparations (enoxaparin sodium, nadroparin calcium, dalteparin sodium) at prophylactic dose is also justified. It is worth noting that upon administering LMWH at prophylactic dose, no special control is required. Such drugs can and should be administered to all patients even with a mild course of the disease, excluding active bleeding, platelet count $< 25 \times 10^9/\text{л}$, LMWH intolerance, and severe renal failure.

In conclusion, we would like again to note that DIC develops in many diseases as well as virtually all terminal conditions. In case of previous patient history featured with thrombosis, cardiovascular diseases, malignancies (especially during chemotherapy), antiphospholipid syndrome, homozygous thrombophilia, etc., they further increase a risk of DIC developing. Therefore, it is highly important to take into consideration a pre-morbid background for developing pathological processes.

Haemostasis, ISTH) рекомендует определять уровень Д-димера, ПВ и количество тромбоцитов у всех пациентов с COVID-19 инфекцией. Падение количества тромбоцитов обусловлено образованием тромбоцитарных сгустков (тромбов), которые в свою очередь приводят к нарушению микроциркуляции в тканях (происходит повышенное потребление тромбоцитов для образования первичного тромбоцитарного тромба). Увеличение уровня Д-димера в плазме (продукт распада фибрина) указывает на фибринолитический процесс и является ключевым показателем тромботического состояния. ПВ (отражает время свертывания крови) при ДВС-синдроме увеличено. Снижение количества тромбоцитов и значительное повышение содержания Д-димера является прогностически неблагоприятным фактором.

Оправдано и применение препаратов НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия) в профилактической дозе. Стоит обратить

особое внимание, что при приеме НМГ в профилактической дозе специальный контроль не требуется. Эти препараты можно и нужно принимать всем пациентам даже с легким течением заболевания, исключая активное кровотечение, количество тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$, непереносимость НМГ, тяжелую почечную недостаточность.

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что ДВС-синдром развивается при многих заболеваниях и практически при всех терминальных состояниях. Если у человека имеются тромбозы в анамнезе, заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования (особенно при приеме химиотерапии), антифосфолипидный синдром, гомозиготная форма тромбофилии и т.п., то это еще больше увеличивает риск развития ДВС-синдрома. Именно поэтому очень важно учитывать преморбидный фон для развития патологических процессов.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.03.2020. В доработанном виде: 06.04.2020.	Received: 26.03.2020. Revision received: 06.04.2020.
Принята к печати: 08.04.2020. Опубликовано онлайн: 08.04.2020.	Accepted: 08.04.2020. Published online: 08.04.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации	The authors declare they have nothing to disclose regarding conflict of interests with respect this manuscript
Финансирование	Funding
Отсутствует.	Absent.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Novel Coronavirus – China. *World Health Organization*. January 12, 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en>. [Accessed: 08.04.2020].
- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Levi M., van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(8):874–80. DOI: 10.1055/s-0034-1395155.
- Boral B., Williams D., Boral L. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(6):670–80. DOI: 10.1093/ajcp/aqw195.
- Vaught A. J. Critical care for the obstetrician and gynecologist: obstetric hemorrhage and disseminated intravascular coagulopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(4):611–22. DOI: 10.1016/j.ogc.2016.07.006.
- Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):15–20. DOI: 10.1111/ijlh.12830.
- Moeller R. C., Abbott G. F., Ferraro M. J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 2–2011. A 30-year-old woman with shock after treatment for a furuncle. *N Engl J Med*. 2011;364(3):266–75. DOI: 10.1056/NEJMcpc1003886.
- Russell J. A. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1699–713. DOI: 10.1056/NEJMra043632.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7. DOI: 10.1111/jth.14768.
- Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J. et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274(12):968–74.
- Vanderschueren S., De Weert A., Malbrain M. et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1871–6. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00031.
- Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis

- Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11:761–7. DOI: 10.1111/jth.12155.
18. Taylor F. B., Toh C. H., Hoots W. K. et al; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327–30.
19. Levi M., Toh C. H., Thachil J., Watson H. G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
20. Di Nisio M., Baudo F., Cosmi B. et al; Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2012;129(5):e177–84. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.028.
21. Gando S., Levi M., Toh C. H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16037. DOI: 10.1038/nrdp.2016.38.
22. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J Intensive Care.* 2014;2(1):67. DOI: 10.1186/s40560-014-0065-0.
23. 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. Mar 27. DOI: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print].
24. Iba T., Nisio M. D., Levy J. H. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
25. Poterucha T. J., Libby P., Goldhaber S. Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2017;117(3):437–44. DOI: 10.1160/TH16-08-0620.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

Григорьева Кристина Николаевна – студент 6-го курса педиатрического факультета ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Мингалимов Марат Альбертович – студент 6-го курса Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>.

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

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

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия.

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

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

Немировский Вячеслав Борисович – к.м.н., зав. филиалом «Родильный дом № 1» ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф. П. Газа», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Митрюк Диана Викторовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Государственный университет медицины и фармации имени Николае Тестемитану, Кишинев, Республика Молдова.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

Kristina N. Grigoreva – 6th year Student, Faculty of Pediatrics, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Marat A. Mingalimov – 6th year Student, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>.

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

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

Maria V. Tretiyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia.

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

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

Vyacheslav B. Nemirovskiy – MD, PhD, Head of Maternity Hospital № 1, branch of City Clinical Hospital № 67 named after L. A. Vorokhobov, Moscow, Russia.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical-Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Diana V. Mityruk – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Republic of Moldova.