



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 Адила, 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. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская улица, д. 5, стр. 1–1а;

⁹Государственный медицинский и фармацевтический университет имени
Николае Тестемицану Республики Молдова;
Республика Молдова, MD-2004 Кишинев, бул. Штефан чел Маре, д. 165

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 D-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):[принятая рукопись]. DOI: 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; 2/44 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 p. 1–1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;

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

Abstract

COVID-19 is an infectious disease caused by the beta-coronavirus SARS-CoV-2 that became widespread worldwide in 2020. In most severe patients, the clinical picture begins with respiratory failure, then progressing up to multiple organ failure. Development of coagulopathy is the most adverse prognostic sign. Based on the analysis of clinical data available to date, 71.4 % of those who died and 0.6 % of those who survived showed clear signs of disseminated intravascular coagulation (DIC). Monitoring of D-dimer level, prothrombin time, platelet count and fibrinogen content is important for treatment and indications for hospitalization among patients with COVID-19. With worsening of these parameters more "aggressive" intensive care should be performed. Low molecular weight heparin (LMWH) should be administered to all patients with diagnosed COVID-19 infection (including non-critical patients) who require hospitalization if these patients have no contraindications for 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):[accepted manuscript]. (In Russ.). DOI: 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 респираторный 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-CoV2 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 ко 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).

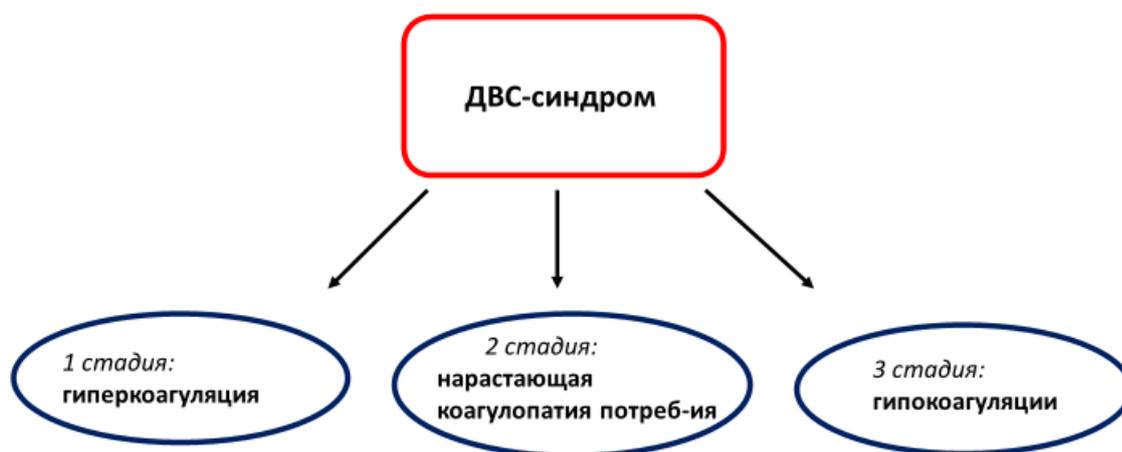


Рисунок 1. Классификация ДВС-синдрома, применявшаяся до недавнего времени.

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 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.

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.



Рисунок 2. Патогенез развития ДВС-синдрома.

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 D-димера был выше нормального [13]. Уже точно известно, что именно пожилые люди и лица с сопутствующими заболеваниями погибают от инфекции, вызванной вирусом 2019-CoV2 (обе эти группы имеют повышенный уровень D-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 D-димера был > 500 нг/мл у 46,4 % пациентов, при этом у 43 % из них заболевание протекало в легкой форме и около 60 % имели тяжелое течение [12]. N. Tang с соавт. в другом исследовании определили, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смертности. Они отметили, что у умерших содержание D-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 D-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 колониестимулирующего фактора, IFN- 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 незначительно 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. Lipri с соавт. провели сравнительный метаанализ 9 исследований с участием в общей 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 = -31×10^9 /л; 95 % ДИ от -35 до -29×10^9 /л). Анализ подгрупп, сравнивающих пациентов по выживаемости, показал, что в случаях летальных исходов уровень тромбоцитов был еще ниже (BPC = -48×10^9 /л; 95 % ДИ от -57 до -39×10^9 /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 D-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].

Таблица 1. Мониторинг гемостатических показателей для выявления ухудшения состояния.

Порядок определения гемостатических показателей	
1	D-димер
2	Протромбиновое время
3	Тромбоциты
4	Фибриноген

Основываясь на опубликованных данных по септической коагулопатии, мониторинг значений D-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-nCoV-2 в период с 1 января по 3 февраля 2020 г. Средний возраст пациентов составил 54 года, 41 % 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 недель пребывания в стационаре определяли ПВ, активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, фибриноген, D-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].

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 D-димера уровень смертности снизился (32,8 % против 52,4 %; $p = 0,017$). НМГ следует

назначать всем тяжелобольным пациентам в качестве предотвращения венозной тромбозной эмболии. 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 Haemostasis, ISTH) рекомендует определять уровень D-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 D-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 D-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.

Литература / References

1. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. January 12, 2020. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en>. [Accessed: 08.04.2020].
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Boral B., Williams D., Boral L. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(6):670–80. DOI: 10.1093/ajcp/aqw195.

7. 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.
8. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(Suppl 1):15–20. DOI: 10.1111/ijlh.12830.
9. Moellering 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/NEJMcp1003886.
10. Russell J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699–713. DOI: 10.1056/NEJMra043632.
11. 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.
12. 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].
13. 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.
14. 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.
15. Vanderschueren S., De Weerd 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.
16. 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.
17. 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 (SISSET). *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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ 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>.

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 ФГАОУ 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.

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. Гааза», 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 медицинский и фармацевтический университет имени Николая Тестемицану Республики Молдова, 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, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. 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, 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, Department of Obstetrics and Gynecology, 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.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

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

Ismail Elalamy – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, 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 Healthcare Department, Moscow, Russia.

Vyacheslav B. Nemirovskiy – MD, PhD, Head of Maternity Hospital №1, branch of City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow Healthcare Department, 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. Mitryuk – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, Kishinev, Republic of Moldova.