

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 6

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. 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.



Особенности течения новой коронавирусной инфекции у онкологических больных

А.Д. Макацария¹, И. Элалами^{1,2,3}, Б. Бреннер⁴, А.В. Воробьев¹,
Л.А. Ашрафян⁵, Е.В. Маслénкова⁶, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹,
А.С. Шкода⁷, А.Г. Солопова¹, В.Н. Галкин⁸, Ж.-К. Гри^{1,9}

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

³Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

⁴Академический госпиталь Рамбам; Израиль, 31096 Хайфа, А-Алия А-Шния, д. 8;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 117997 Москва, ул. академика Опарина, д. 4;

⁶ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44;

⁸ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 105005 Москва, Бауманская ул., д. 17/1;

⁹Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163

Для контактов: Александр Викторович Воробьев, e-mail: alvorobev@gmail.com

Резюме

Новый коронавирус (SARS-CoV-2), вызывающий коронавирусную инфекцию 2019 (COVID-19), в значительной степени ассоциируется с возможным развитием коагулопатий, которые могут привести либо к кровотечению и тромбоцитопении, либо к гиперкоагуляции и тромбозу. Тромбогеморрагические осложнения также могут сопровождать и развитие онкологического процесса. Особый интерес представляют циркулирующие биомаркеры воспаления, характерные и для коронавирусной инфекции и для развития злокачественного новообразования, такие как фибрин, Д-димер, Р-селектин и фактор фон Виллебранда (vWF). В данном обзоре обсуждаются потенциальные точки взаимодействия COVID-19 и онкологического процесса, связанные с дисфункцией эндотелия, тромбоцитов, синдромом системного воспалительного ответа. Наиболее важной проблемой является своевременная терапия пациентов на ранних стадиях развития заболевания, когда присутствуют повышенные уровни фибриногена, Д-димера, vWF и Р-селектина. Стремительный рост уровня этих маркеров, за которым последует «цитокиновый шторм», будет свидетельствовать о плохом прогнозе.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, онкологические заболевания, нарушения гемостаза, синдром системного воспалительного ответа

Для цитирования: Макацария А.Д., Элалами И., Бреннер Б., Воробьев А.В., Ашрафян Л.А., Маслénкова Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Шкода А.С., Солопова А.Г., Галкин В.Н., Гри Ж.-К. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у онкологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(6):726–737. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.249>.

Features of the novel coronavirus infection in cancer patients

Alexander D. Makatsariya¹, Ismail Elalamy^{1,2,3}, Benjamin Brenner⁴, Alexander V. Vorobev¹,
Levon A. Ashrafyan⁵, Elena V. Maslenkova⁶, Victoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Andrey S. Shkoda⁷,
Antonina G. Solopova¹, Vsevolod N. Galkin⁸, Jean-Christophe Gris^{1,9}

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, Paris 75006, France;

³Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, Paris 75020, France;

⁴Rambam Academic Hospital; 8 A-Aliya A-Shniya, Haifa 31096, Israel;

⁵Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of Russian Federation;
4 Akademika Oparina Str., Moscow 117997, Russia;

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia;

⁷Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁸City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya Str., Moscow 105005, Russia;

⁹University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France

Corresponding author: Alexander V. Vorobev, e-mail: alvorobev@gmail.com

Abstract

A novel coronavirus (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) is largely associated with various coagulopathies, which can lead to either bleeding and thrombocytopenia or hypercoagulation and thrombosis. Thrombohemorrhagic complications also could accompany the development of cancer process. In addition, circulating inflammatory biomarkers such as fibrin, D-dimer, P-selectin and von Willebrand factor (vWF) typical to both coronavirus infection and malignancy process are of special interest. In this review, we discuss potential interplay between COVID-19 and cancer related to endothelial dysfunction, platelets, and systemic inflammatory response syndrome. Most importantly, patients should be treated in early stage of the disease process when elevated levels of fibrinogen, D-dimer, vWF, and P-selectin are observed. The level of these markers will rise rapidly upon disease progression, followed by a cytokine storm, would evidence about a poor prognosis.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, cancer, hemostasis disorders, systemic inflammatory response syndrome

For citation: Makatsariya A.D., Elalamy I., Brenner B., Vorobev A.V., Ashrafyan L.A., Maslenkova E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Shkoda A.S., Solopova A.G., Galkin V.N., Gris J.-C. Features of the novel coronavirus infection in cancer patients. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):726–737. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.249>.

Введение / Introduction

С момента начала пандемии постоянно менялись эпидемиологические характеристики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Общее количество заболевших в мире превышает 260 млн человек, наибольшее распространение инфекция получила в США, Индии, Бразилии, Великобритании, России, Турции [1]. Примерно в 80 % случаев заболевание протекает бессимптомно или имеются легкие симптомы, в 15 % наблюдается тяжелое течение и в 5 % – крайне тяжелое течение [2]. Из-за доступности тестирования и карантинных ограничений истинный коэффициент летальности (англ. case fatality ratio, CFR) от COVID-19 трудно определить, но, как полагают, он колеблется от 1 до 3 % [1, 2].

Предполагаются 2 пути проникновения вируса в клетку: воздействие на рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) или трансмембранный гликопротеин CD147. Взаимодействие COVID-19 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) через ACE2 является ключевым фактором патогенеза. ACE2 препятствует активации РААС, а также служит рецептором для SARS-CoV-2 [3, 4]. Проникновение посредством ACE2 осуществляется за счет того, что S-белок вируса по своей структуре аналогичен ACE2, в результате вирусные частицы могут связываться с рецепторами ACE2, которые экспрессируются клетками тканей легких (альвеолоцитами 2-го порядка), кишечника, почек, сосудов, а также слизистой ротовой полости [3, 4]. S-белок вируса SARS-CoV-2 по сравнению

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Международный Центр по борьбе с COVID-19 определил факторы высокого риска тяжелого течения и смерти от заболевания, одним из которых является наличие онкологического заболевания, особенно во время противоопухолевого лечения.
- ▶ Характерный для коронавирусной инфекции «цитокиновый шторм» представляет собой угрожающий жизни синдром системного воспалительного ответа (ССВО), обусловленный повышенным уровнем циркулирующих цитокинов и гиперактивацией иммунных клеток.

Что нового дает статья?

- ▶ Обобщены данные об особенностях патогенеза COVID-19 у онкологических больных, а именно, более высокие уровни провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6), а также такие биомаркеры, как прокальцитонин и С-реактивный белок.
- ▶ Провоспалительные цитокины, экспрессия которых вызвана COVID-19 и опухолевой тканью, вносят основной вклад в развитие тромбоза.
- ▶ С учетом развития ССВО, характерного как для онкологических больных, так и для больных COVID-19, дополнительным фактором риска развития тромбоцитопении является гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Подавление выработки IL-6 может являться положительным терапевтическим эффектом как в лечении рака, предотвращая злокачественное прогрессирование, так и для ослабления «цитокинового шторма» при COVID-19.
- ▶ Перспективными являются исследования ассоциации тромботических осложнений у онкологических пациентов с COVID-19 с наличием антифосфолипидных антител, и соответственно, коагулопатию следует оценивать и лечить как иммуноопосредованную, а не как классический антифосфолипидный синдром.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ The International Center for Disease Control and Prevention has identified high risk factors for severe COVID-19 and related death, one of which is concomitant cancer, especially during anticancer treatment.
- ▶ The "cytokine storm" characteristic of coronavirus infection is a life-threatening systemic inflammatory response syndrome caused by elevated levels of circulating cytokines and hyperactivated immune cells.

What are the new findings?

- ▶ We summarize the data on the specifics of COVID-19 pathogenesis in cancer patients, namely higher levels of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6), as well as biomarkers such as procalcitonin and C-reactive protein.
- ▶ Proinflammatory cytokines, which expression is induced by COVID-19 and tumor tissue, contribute mainly to thrombogenesis.
- ▶ Taking into account developing systemic inflammatory response syndrome typical for both cancer and COVID-19 patients, heparin-induced thrombocytopenia represents an additional risk factor for thrombocytopenia.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Suppression of IL-6 production may be a positive therapeutic effect both in cancer treatment preventing malignant progression and to attenuate the "cytokine storm" in COVID-19.
- ▶ Investigating an association of thrombotic complications in cancer patients with COVID-19 bearing antiphospholipid antibodies is promising, and accordingly, coagulopathy should be evaluated and treated as immune-mediated rather than classical antiphospholipid syndrome.

с SARS-CoV-1 обладает существенно большей афинностью к рецептору ACE2, что и обуславливает большую контагиозность. Проникновение вируса в клетку посредством рецептора CD147 происходит по механизму, аналогичному ACE2 (рис. 1) [4].

Международный Центр по борьбе с COVID-19 (англ. Center for Disease Control and Prevention, CDC) определил факторы высокого риска тяжелого течения и смерти от заболевания, такие как возраст старше 65 лет, ожирение – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 , наличие коморбидных состояний – сахарного диабета, хронических заболеваний сердца, почек или печени [5–9]. В данную группу также вошли пациенты с онкологическими заболеваниями, особенно получающие противоопухолевое лечение. Онкологические больные наиболее восприимчивы к инфекционным болезням из-за системной иммуносупрессии, вызванной злокачественными новообразованиями и противоопухолевой терапией [10].

В рекомендациях Европейского общества онкологов (англ. European Society for Medical Oncology, ESMO)

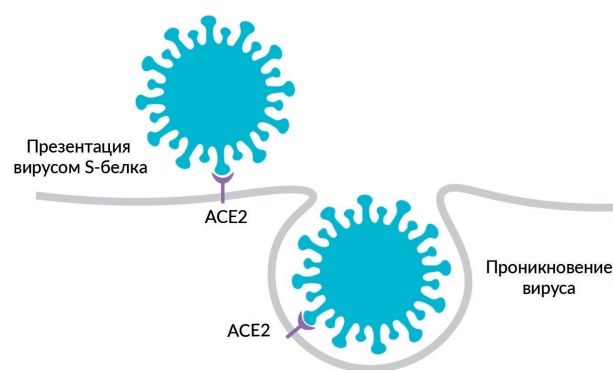


Рисунок 1. Механизм проникновения вируса COVID-19 в клетку [рисунок авторов].

Примечание: ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2.

Figure 1. The mechanism of COVID-19 virus penetration into the cell [drawn by authors].

Note: ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2.

для онкологических пациентов определены группы высокого риска развития тяжелых осложнений при заболевании COVID-19 [11]:

- пациенты, получающие химиотерапию или получившие ее в течение последних 3 мес;
- пациенты, получающие лучевую терапию;
- пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга в последние 6 мес, а также те, кто получает иммуносупрессивную терапию;
- пациенты с онкогематологическими заболеваниями, даже если они не проходят лечение в данный момент.

Коронавирусная инфекция у пациентов этих групп протекает в более тяжелой форме и связана с более плохим прогнозом.

Коронавирусная инфекция у онкологических больных / Coronavirus infection in cancer patients

По данным исследования W. Liang с соавт., среди первых 1590 случаев коронавирусной инфекции 18 (1,0 %) пациентов страдали онкологическими заболеваниями [12]. Наиболее часто встречался рак легкого (28,0 %), 4 пациента в течение последнего месяца проходили противоопухолевое лечение, остальным ранее было проведено радикальное хирургическое лечение. По сравнению с другими пациентами онкологические больные были старше, чаще курили, имели тахипноэ, на компьютерной томографии (КТ) регистрировались более выраженные изменения. Не было зарегистрировано значимых различий по полу, а также по выраженности сопутствующих заболеваний и исходным изменениям на рентгенограммах. Для онкологических больных была характерна более высокая частота тяжелого течения (7 из 18 пациентов), требующего нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или приведшего к смерти (124 из 1572 пациентов; $p = 0,0003$) [12]. Кроме того, проведение химиотерапии или хирургического вмешательства в прошлом месяце (у 3 из 4 пациентов) было ассоциировано с более высоким риском осложнений по сравнению с теми, кому не было проведена химиотерапия или хирургическое вмешательство (6 из 14 пациентов). При проведении регрессивного анализа и исключения других факторов риска (возраст пациентов, интенсивность курения, наличие сопутствующих заболеваний) эти риски были подтверждены (отношение рисков (ОР) = 5,34; $p = 0,0026$). У онкологических больных только пожилой возраст был дополнительным фактором риска тяжелого течения (ОР = 1,43; $p = 0,072$). Больные раком легкого по сравнению с другими онкологическими пациентами не имели более высокой вероятности тяжелых событий (1 из 5 больных раком легкого против 8 из 13 пациентов с другими злокачественными новообразованиями; $p = 0,294$). Регрессионный анализ также выявил, что для онкологических пациентов характерно более быстрое развитие тяжелых событий, чем

у других пациентов: среднее время до тяжелых событий – 13 дней по сравнению с 43 днями (ОР = 3,56; $p < 0,0001$) [12].

При сравнении биохимических показателей при COVID-19 у онкологических больных и пациентов без онкологических заболеваний были обнаружены более высокие уровни провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) и интерлейкина-6 (англ. interleukin-6, IL-6). Связанные с инфекцией биомаркеры – прокальцитонин и С-реактивный белок также были выше у пациентов со злокачественными новообразованиями [13]. Кроме того, у пациентов с онкологическими заболеваниями выявлено больше случаев полиорганного повреждения по сравнению с другими больными; у онкологических больных отмечали более высокие уровни нейтрофилов, трансаминаз, лактата, тогда как эозинофилы, альбумин, глобулин и общий белок были снижены. Кроме того, показатели, связанные с коагуляцией, такие как снижение количества тромбоцитов и удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени, также были более выражены у пациентов с онкологическими заболеваниями [13].

Согласно данным исследования, проведенного в 3 больницах города Ухань в Китае, было зарегистрировано 28 больных раком из 1276 пациентов (2,2 %), поступивших в период с 13.01.2020 по 26.02.2020 [14]. Средний возраст составил 65 лет, из них 17 (60,7 %) – мужчины. Среди онкологических больных самой распространенной локализацией был рак легких ($n = 7$; 25,0 %), затем рак пищевода ($n = 4$; 14,3 %) и рак молочной железы ($n = 3$; 10,7 %). У 10 (35,7 %) пациентов был диагностирован рак IV стадии. Всем пациентам проводили противоопухолевую терапию. В течение 14 дней после установления диагноза COVID-19 6 (21,4 %) пациентов получили, по крайней мере, один вид противоопухолевой терапии, такой как химиотерапия ($n = 3$; 10,7 %), таргетная терапия ($n = 2$; 7,1 %), лучевая терапия ($n = 1$; 3,6 %) или иммунотерапия ($n = 1$; 3,6 %). По состоянию на 26.02.2020 у 15 (53,6 %) пациентов развились тяжелые клинические события, 6 (21,4 %) пациентов были госпитализированы в ОРИТ, 10 (35,7 %) пациентов имели угрожающие жизни осложнения, 8 (28,6 %) пациентов умерли. Из 10 пациентов с раком IV стадии у 7 (70,0 %) развились тяжелые осложнения. Среди 6 онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение в течение 14 дней с момента постановки диагноза COVID-19, у 5 (83,0 %) развились тяжелые осложнения. Кроме того, у 84,6 % пациентов (у 11 из 13) с очагами консолидации на КТ при поступлении развились тяжелые осложнения. Наиболее распространенным осложнением был острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) ($n = 8$; 28,6 %), затем септический шок ($n = 1$; 3,6 %) и острый инфаркт миокарда ($n = 1$; 3,6 %).

У 2 (7,1 %) пациентов были подозрения на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) [14].

Всего с 18.03.2020 по 08.04.2020 было выявлено 218 онкологических пациентов с диагнозом COVID-19. В описываемой группе 61 (28,0 %) пациент умер от COVID-19 с коэффициентом летальности 37,0 % (20 из 54) среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями и 25,0 % (41 из 164) среди пациентов с солидными злокачественными новообразованиями; при этом среди пациентов с раком легких умерли 6 из 11 (55,0 %). Повышенная смертность была связана с пожилым возрастом, множественными сопутствующими заболеваниями, потребностью в интенсивной терапии и повышенными уровнями Д-димера. Данные, свидетельствующие о значительном увеличении летальности от COVID-19 среди больных раком, указывают на необходимость активных стратегий для снижения вероятности заражения и улучшения раннего выявления в этой группе пациентов [15].

Больные со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с тяжелым иммунодефицитом (лимфомы, лейкомии и множественные миеломы), вероятно подвержены наибольшему риску при инфицировании COVID-19. Наиболее тяжело коронавирусная инфекция протекала у пациентов с миелосупрессией и состоянием после трансплантации гемопоэтических клеток. Факторы риска включали возраст старше 50 лет, наличие реакции «трансплантат против хозяина», использование кортикостероидов, нейтропению, лимфопению и гипоальбуминемию [15].

Регистр COVID-19 и рака (CCC19) опубликовал данные большого когортного исследования, включившего 928 пациентов из США, Канады и Испании [13]. Была проанализирована смертность онкологических пациентов в течение 30 дней после постановки диагноза COVID-19. Средний возраст больных был 66 (57–76) лет. Наиболее часто заболевание было ассоциировано с раком молочных желез (21,0 %) и простаты (16,0 %). Независимые факторы риска, связанные с 30-дневной смертностью, включали возраст (OR = 1,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,53–2,21), статус курения (OR = 1,60; 95 % ДИ = 1,03–2,47), мужской пол (OR = 1,63; 95 % ДИ = 1,07–2,48), количество сопутствующих заболеваний (более одного заболевания: OR = 4,50; 95 % ДИ = 1,33–15,28), активный онкологический процесс (OR = 5,20; 95 % ДИ = 2,77–9,77). Следует отметить, что ожирение, тип опухоли и применяемая противораковая терапия не оказали влияния на уровень смертности [16].

Синдром системного воспалительного ответа / Systemic inflammatory response syndrome

В патогенезе COVID-19 решающее значение может иметь активация эндотелия и его взаимодействие

с различными биомаркерами воспаления, а также с вирусом. SARS-CoV-2 инициирует синдром системного воспалительного ответа (ССВО), в результате происходит угнетение тромборезистентных свойств эндотелия сосудов и усиление экспрессии тканевого фактора (англ. tissue factor, TF). Подобный патогенез характерен и при развитии злокачественных новообразований; таким образом, прокоагулянтное действие вируса и опухолевых клеток оказывает синергичное воздействие и значительно чаще приводит к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [17].

Все 3 компонента триады Вирхова актуальны как для онкологических больных, так и для пациентов с COVID-19. При этих заболеваниях происходит повреждение эндотелия, что ведет к активации провоспалительных стимулов. Стаз реализуется при продолжительной госпитализации и иммобилизации, особенно у пациентов на ИВЛ и у пациентов, поступивших в ОПИТ. Провоспалительные цитокины, экспрессия которых вызвана COVID-19 и опухолевой тканью, вносят основной вклад в развитие тромбоза в обоих случаях [18]. Многие цитокины, обнаруженные у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, также секретируются опухолью. TNF- α и IL-1 могут вносить вклад в образование тромба, индуцируя экспрессию TF и фактора фон Виллебранда (vWF) на эндотелиальных клетках сосудов, повышая уровень плазминогена и вызывая ослабление антикоагулянтных эффектов за счет подавления экспрессии тромбомодулина [19].

Тканевой фактор играет решающую роль в обеспечении коагуляции и ангиогенеза как при солидных новообразованиях, так и при лимфопролиферативных заболеваниях. SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в нескольких органах как прямое следствие вирусного поражения и воспалительной реакции хозяина. TF также экспрессируется мононуклеарными клетками и макрофагами в ответ на провоспалительные цитокины [20]. При тяжелом воспалении коагуляция в основном зависит от рекрутирования TF-экспрессирующих воспалительных моноцитов активированными эндотелиальными клетками [21].

Точно так же связанные с онкологическим заболеванием внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) – ДНК-связанная сетка из протеаз и гистонов, полученных из нейтрофилов, могут способствовать активации клеток-хозяев, способствуя развитию тромбоза [22]. Например, NETs могут служить платформой для прямой адгезии и агрегации тромбоцитов. Более того, NETs-ассоциированные гистоны могут косвенно увеличивать агрегацию тромбоцитов, повышая уровень vWF, высвобождаемый активированными эндотелиальными клетками.

Характерный для коронавирусной инфекции «цитокиновый шторм» представляет собой угрожающий жизни ССВО, обусловленный повышенным уровнем

циркулирующих цитокинов и гиперактивацией иммунных клеток [23]. При развитии «цитокинового шторма» относительно быстро прогрессирует ДВС-синдром с окклюзией крупных и мелких сосудов, геморрагический синдром; в результате ТЭЛА может развиваться одышка, гипоксемия, гипотензия. У многих пациентов развиваются респираторные симптомы, включая кашель и тахипноэ, которые могут прогрессировать с развитием ОРДС с гипоксемией, для компенсации которой может потребоваться ИВЛ. Уровень неспецифических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, также будет повышен и коррелирует с тяжестью состояния. IL-6 – один из наиболее сложных цитокинов, так как он экспрессируется и действует как на иммунные, так и неиммунные клетки во многих органах и системах. Его активация приводит к системной гипервоспалительной реакции с секрецией моноцитами хемоаттрактантного белка 1-го типа (англ. monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), IL-8, дополнительной экспрессии IL-6, а также повышению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), которые способствуют повышенной проницаемости сосудов и непосредственно легочной дисфункции [24]. Экспрессируемый как при COVID-19, так и при наличии опухоли TNF- α – мощный провоспалительный цитокин, усиливающий системное воспаление и в свою очередь дополнительно вызывающий синтез IL-6 [25]. TNF- α может вызывать апоптоз клеток, и на моделях мышей было показано, что при развитии токсического шока TNF- α является цитокиновым драйвером, запускающим и усиливающим «цитокиновый шторм». Белки плазмы, такие как компоненты комплемента и другие медиаторы воспаления могут способствовать развитию «цитокинового шторма» [26].

С другой стороны, и цитокины могут увеличивать продукцию белков комплемента. Таким образом, система комплемента, уже частично активированная у онкологических больных, при наличии коронавирусной инфекции может вызывать дополнительные повреждения [27]. Повышенные уровни цитокинов в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 включают IL-1 β , IL-6, TNF- α , интерферон- γ , воспалительный белок макрофагов (англ. macrophage inflammatory protein, MIP) MIP-1 α и MIP-1 β и VEGF [28].

За последние 10 лет исследований была продемонстрирована роль IL-6 в онкогенезе и передаче сигналов против апоптоза, а также в оценке прогноза течения онкологических заболеваний [29].

«Цитокиновый шторм» также может развиваться на фоне CAR (англ. chimeric antigen receptor; химерный рецептор антигена) Т-клеточной терапии, используемой для химиорезистентных гематологических злокачественных новообразований и некоторых солидных опухолей [30]. Учитывая ключевую роль IL-6 как при COVID-19, так при онкологических заболеваниях, ис-

следование воздействия COVID-19 на больных раком будет ключом к пониманию того, играет ли он синергетическую роль в прогрессировании опухоли. Например, если онкологический пациент заразится SARS-CoV-2, будут ли опухолевые клетки восприимчивы к выбросу IL-6, который, как известно, связан со злокачественным прогрессированием и приведет к худшим результатам? Следовательно, являются ли у онкологических больных препаратами выбора моноклональные антитела к рецептору IL-6, поскольку подавление выработки IL-6 может являться положительным терапевтическим эффектом как в лечении рака, так и для ослабления «цитокинового шторма» от COVID-19? В мае 2020 г. стартовала II фаза клинического исследования (NCT04370834) для оценки эффективности использования тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 и злокачественными новообразованиями, однако в январе 2021 г. исследование было прервано, его результаты до настоящего времени не опубликованы (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04370834>).

Кроме того, крайне актуальным является вопрос, может ли выброс IL-6 в результате COVID-19 активировать онкогенез. Одна из возможностей заключается в том, что лечение пациентов с COVID-19 терапевтическими средствами против IL-6 может предотвратить злокачественное прогрессирование, и что пациенты с известными IL-6-опосредованными злокачественными новообразованиями и COVID-19 могут быть отобраны для специфической терапии. Несмотря на то что в клинических испытаниях изучаются многочисленные способы снижения выработки IL-6, остается вопрос: каким пациентам с COVID-19 подавление IL-6 принесет наибольшую пользу и какие показатели следует использовать для оценки?

Влияние SARS-CoV-2 на систему гемостаза / SARS-CoV-2 influencing hemostasis

Тяжелое течение инфекции COVID-19, как правило, ассоциировано с развитием ДВС и коагулопатии, а также ТЭЛА [31–33]. Развиваясь как гипокоагуляционная септическая коагулопатия, ДВС-синдром может приводить к значимым осложнениям. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на систему гемостаза опосредуется провоспалительными цитокинами, такими как IL-1 β , TNF- α и особенно выражено IL-6 [31]. Возникшая в результате инфекции дисфункция эндотелиальных клеток способствует избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, т. е. гиперкоагуляционному состоянию. Гипоксия, возникающая при тяжелой пневмонии, может быть как следствием, так и причиной тромбоза в микроциркуляторном русле.

Хотя при COVID-19 сообщалось как о низком, так и о высоком уровне фибриногена (нормальный уровень составляет 2–4 мг/мл) [32], центральным

фактором наличия высокого уровня фибриногена является наличие повышенного коагуляционного потенциала крови. Фибриноген, Д-димер, vWF и Р-селектин играют центральную роль в развитии коагулопатии как у пациентов с COVID-19, так и у онкологических пациентов [33]. В когортном исследовании, включавшем 201 пациента с подтвержденной COVID-19-пневмонией, факторы риска, связанные с развитием ОРДС и переходом от ОРДС к смерти, включали, в частности, дисфункцию системы гемостаза [34]. В начале заболевания уровень Д-димера находится в нормальных пределах или повышен незначительно, но по мере прогрессирования заболевания уровень Д-димера значительно повышается, как и при развитии онкологического процесса. Было также установлено, что ДВС-синдром при COVID-19 сопровождается значительным снижением уровня фибриногена и заметным увеличением образования продуктов деградации фибрина (ПДФ) и Д-димера. Повышение значений ПДФ и Д-димера является характерной чертой ДВС с гиперфибринолизом, тогда как ДВС, вызванный инфекцией, сопровождается высвобождением ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) и подавлением фибринолиза [34].

Процессы тромбообразования и воспаления тесно взаимосвязаны. Независимо от этиологии пневмонии, коагулопатия регистрируется у многих пациентов при тяжелом течении. Однако есть ли особенности патогенеза коагулопатии у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 по сравнению с такой же по тяжести пневмонией, вызванной другой инфекцией? S. Yin с соавт. в рамках ретроспективного исследования одними из первых описали особенности функционирования системы гемостаза у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (группа COVID-19) и не-SARS-CoV-2 (группа без COVID-19) [35]; в частности, оценивалась эффективность терапии антикоагулянтами у пациентов с повышенным уровнем Д-димера. В исследование были включены 449 пациентов с COVID-19 и 104 пациента с пневмонией другой этиологии. Выявлена вдвое большая летальность в группе COVID-19 по сравнению с группой без COVID (29,8 % против 15,4 % соответственно; $p = 0,003$). Однако отмечено, что в группе COVID-19 пациенты в среднем были старше ($65,1 \pm 12,0$ лет против $58,4 \pm 18,0$ лет соответственно; $p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что повышенный уровень Д-димера на фоне коронавирусной инфекции был ассоциирован с плохим прогнозом у пациентов с тяжелой формой течения.

Рецепторы фибриногена имеют особое значение, поскольку связывание их лигандов вызывает активацию различных воспалительных сигнальных путей. Эти пути важны для здоровых физиологических процессов, но играют решающую роль в патофизиологии, включая «цитокиновый шторм» при COVID-19 и раке. Плохие исходы при COVID-19 коррелируют с клини-

ческими и лабораторными признаками ССВО и повышенным уровнем Д-димера. Однако при наличии «цитокинового шторма» у пациента преобладают кровотечения, отмечается низкая выживаемость. Иными словами, на ранней стадии COVID-19 у пациентов с нормальным или слегка повышенным уровнем Д-димера, повышенным содержанием фибриногена, vWF, Р-селектина и активированными тромбоцитами, если не проводить лечение, клиническая картина меняется на быстрое повышение уровня Д-димера, и еще более значительное повышение содержания фибриногена, vWF, Р-селектина и гиперактивацию тромбоцитов. Это соответствует состоянию гиперкоагуляции и тромбозу. Затем в процессе развития коронавирусной инфекции уровни Д-димера и Р-селектина дополнительно повышаются, а уровни фибриногена и vWF снижаются, поскольку эти молекулы истощаются либо в циркуляции, либо из поврежденных эндотелиальных клеток и гиперактивированных тромбоцитов [35].

Эксперты Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) рассматривают повышение уровня Д-димера в 3–4 раза как самостоятельное показание к госпитализации для пациентов с COVID-19 [36]. Также коронавирусная пневмония достоверно чаще сопровождается тромбоцитозом по сравнению с группой без COVID-19: $215 \pm 100 \times 10^9/\text{л}$ против $188 \pm 98 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,015$). Повышение уровня тромбоцитов может быть обусловлено развитием более тяжелой воспалительной реакции и связано с большим риском развития гиперкоагуляции [37].

В начале инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, наблюдается умеренное повышение содержания фибриногена и Д-димера; затем по мере прогрессирования заболевания и нарастания дыхательной недостаточности развивается состояние, которое эксперты называют пре-ДВС-синдромом. На этом этапе отмечается значительное повышение (в 3–4 раза) уровня Д-димера и увеличение ПВ. Активация системы гемостаза происходит посредством медиаторов воспаления (IL-6, TNF- α) как за счет повреждения и активации эндотелия (за счет продукции TF), так и активации тромбоцитов, в результате чего запускается внешний путь свертывания. Патогенез ДВС-синдрома также реализуется за счет снижения активности естественных антикоагулянтов и нарушения механизмов дезагрегации тромбоцитов. По мере прогрессирования ДВС-синдрома происходит значительное удлинение ПВ и снижение количества тромбоцитов. Таким образом, гиперкоагуляция развивается уже на ранних этапах, отчасти предопределяя тяжелое течение инфекции, что ассоциировано с повышенным риском развития ДВС-синдрома и тромбоэмболии [38].

В ряде других исследований было подтверждено, что повышение содержания Д-димера и фибриногена,

удлинение ПВ также ассоциировано с тяжелым течением COVID-19. N. Tang с соавт. выявили, что значительное повышение уровня Д-димера является одним из предикторов повышенной летальности. В частности, было отмечено, что у умерших содержание Д-димера составляло в среднем 2,12 (0,77–5,27) мкг/мл, в то время как у выживших средний показатель составлял 0,61 (0,35–1,29) мкг/мл при норме менее 0,5 мкг/мл [39].

До сих пор неизвестно, может ли тромбоз на фоне COVID-19 быть ассоциированным с наличием антифосфолипидных антител (АФА; англ. antiphospholipid antibodies, APA). В одном исследовании было обнаружено, что развитие тромбоза у 3 пациентов с COVID-19 связано с наличием антикардиолипидных антител (англ. anticardiolipin antibodies, aCL) и антител к β_2 -гликопротеину 1 (англ. antibodies to β_2 -glycoprotein 1, a β_2 -GP1) [40]. В другом исследовании у 50 пациентов с COVID-19 были проведены тесты на наличие волчаночного антикоагулянта (ВА; англ. lupus anticoagulant, LA) и других АФА. Из 50 пациентов 25 оказались ВА-положительными, и только 3 были положительными на aCL и a β_2 -GP1 [41]. Вероятнее всего, COVID-19-коагулопатию следует оценивать и лечить как иммуноопосредованную, а не как классический антифосфолипидный синдром (АФС; англ. antiphospholipid syndrome, APS). Обнаружения положительных АФА у некоторых пациентов, инфицированных COVID-19, недостаточно, чтобы предположить, что эти антитела непосредственно участвуют в тромбозе, связанном с COVID-19. Однако опасный для жизни микротромбоз и ДВС-синдром при COVID-19 имеют общие клинические и лабораторные особенности с катастрофическим АФС [42].

Особенности применения антикоагулянтной терапии / Indications to anticoagulant therapy

Низкомолекулярный гепарин (НМГ), кроме непосредственно антикоагулянтного эффекта, обладает также и противовоспалительными свойствами, снижает биологическую активность и уровень IL-6. В ретроспективном исследовании приняли участие 449 пациентов с тяжелой формой COVID-19, из которых 99 пациентов получали гепарин (в основном НМГ). Результаты показывают, что в группе, получавшей гепарин, была более низкая смертность среди пациентов с повышенным показателем коагулопатии и повышенным уровнем Д-димера [43]. В другое ретроспективное исследование были включены 42 пациента с COVID-19, анализировалась эффективность НМГ в замедлении воспалительной реакции: у 21 пациента, получавших НМГ, были выявлены достоверно более низкие значения IL-6, более высокий уровень лимфоцитов и менее выраженная коагулопатия по сравнению с 21 пациентом, не получавшим НМГ. Однако различия в продол-

жительности госпитализации между обеими группами не наблюдалось [44].

Гепарин ингибирует связывание vWF с тромбоцитарным гликопротеином (vWF-GP1b), и причина этого заключается в том, что гепарин перекрывает сайт связывания в домене A1 фактора фон Виллебранда, тем самым препятствуя активации тромбоцитов. На поздних стадиях COVID-19 снижение уровня vWF свидетельствует о его истощении, и это связано с масштабным повреждением эндотелия и эндотелиопатией [45].

Фактором, который может ограничить возможности применения антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов с коронавирусной инфекцией, является тромбоцитопения, встречающаяся примерно в половине случаев. Метаанализ 9 исследований показал, что количество тромбоцитов было значительно ниже у пациентов с более тяжелой инфекцией COVID-19, а тромбоцитопения является фактором негативного прогноза [46]. Одной из причин снижения количества тромбоцитов может быть увеличение циркулирующих биомаркеров, таких как фибриноген, Д-димер, Р-селектин и vWF, которые могут напрямую связываться с рецепторами тромбоцитов, после чего происходит гиперактивация и агрегация тромбоцитов. Во время такой гиперактивации количество тромбоцитов снижается, поскольку гиперактивированные и агрегированные тромбоциты входят в состав микротромбов. С учетом развития ССВО, характерного как для онкологических больных, так и для больных COVID-19, дополнительным фактором риска развития тромбоцитопении является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ; англ. heparin-induced thrombocytopenia, HIT) [46].

Х. Liu с соавт. предположили, что антитела против комплекса гепарин–PF4 (англ. platelet factor 4; фактор 4 тромбоцитов) индуцируются у критических пациентов с COVID-19, что приводит к ГИТ (рис. 2). На фоне воспаления активированные тромбоциты выделяют PF4 в ответ на действие патогена. PF4 способствует привлечению нейтрофилов и способствует экзоцитозу нейтрофилов с высвобождением миелопероксидазы и лизоцима. После инвазии респираторного вируса PF4 способен стимулировать антигенпрезентирующие клетки (англ. antigen-presenting cells, APCs), чтобы вызвать пролиферацию лимфоцитов и цитотоксическую активность NK-клеток (натуральные киллеры; англ. natural killer cells, NK-cells). PF4 играет критическую роль в элиминации вирусов [47]. Поскольку ГИТ является иммунным заболеванием, то риск ее развития при ССВО значительно возрастает. В ретроспективном когортном анализе 652 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Медицинском центре Beth Israel Deaconess были отобраны 88 пациентов с выраженной тромбоцитопенией, которые получали нефракционированный гепарин (НФГ) не менее 5 дней. У 8 пациентов было подозрение на ГИТ, а у 5 пациен-

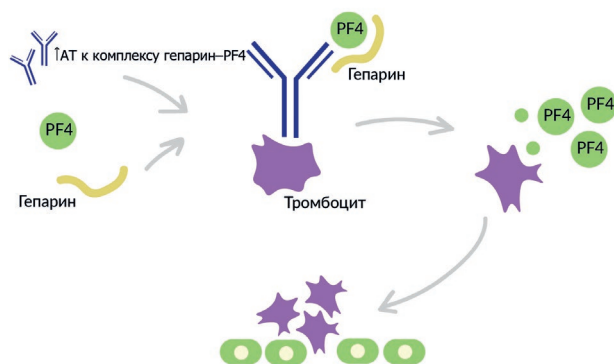


Рисунок 2. Механизм развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении [рисунок авторов].

Примечание: AT – антитела; PF4 – фактор 4 тромбоцитов.

Figure 2. The mechanism of heparin-induced thrombocytopenia development [drawn by authors].

Note: AT – antibodies; PF4 – platelet factor 4.

тов иммуноферментный анализ дал положительный результат на ГИТ. Все 5 пациентов лечились прямыми ингибиторами тромбина после теста на антитела к ГИТ (4 – аргатробаном, 1 – бивалирудином). В то время как у 3 пациентов развились серьезные геморрагические осложнения с летальным исходом, 1 пациент перенес острый цереброваскулярный инфаркт, также у него были обнаружены обширные области инфаркта селезенки [48]. Высокие уровни антител к комплексу гепарин–PF4 наблюдались у большинства пациентов с тромбоцитопенией.

R.R. Riker с соавт. сообщили о случаях тромбоцитопении с антителами против PF4 среди 16 интубированных пациентов с COVID-19 с ОРДС [49]. У всех 3 пациентов были признаки тромбоза (ТЭЛА, венозные тромбозы верхних конечностей и некроз кожи, соответственно). Один случай был подтвержден как ГИТ анализом высвобождения серотонина.

В дополнение к использованию антикоагулянтов при потенциальной дисфункции свертывания крови при COVID-19 некоторые медицинские процедуры также требуют использования гепарина. Для тяжелобольных пациентов с COVID-19 экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО; англ. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) используется для замены функции легких и сердца, при проведении процедуры часто вводят НФГ для предотвращения коагуляции. Это также подвергает тяжелых или критически больных пациентов высокому риску ГИТ. В исследовании пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью из 57 взрослых пациентов, перенесших ЭКМО в течение не менее 5 дней, 29 пациентов (50 %) были положительны на PF4-специфические антитела. ГИТ подозревалась у двух пациентов с нарушением функционирования контура ЭКМО (появление рецидиви-

рующих сгустков или отложений фибрина с резким снижением уровня фибриногена в плазме) и неожиданным снижением количества тромбоцитов после 5-го дня. У этих двух пациентов также были высокие уровни PF4-специфических IgG. В итоге ГИТ была подтверждена у обоих с помощью анализа высвобождения серотонина [50].

Если при тяжелом течении COVID-19 обнаруживается, что количество тромбоцитов снижается более чем на 50 % от исходного уровня и имеются признаки артериовенозного тромбоза после введения гепарина, следует провести обследование пациента на наличие ГИТ. Особую настороженность в отношении ГИТ следует проявлять у пациентов, которым проводится процедура ЭКМО. Если контур ЭКМО функционирует ненормально, и количество тромбоцитов у пациента постепенно снижается, а также выявляется высокий уровень PF4-специфических антител IgG, следует заподозрить возможное развитие ГИТ [51].

У пациентов с COVID-19 сывороточные концентрации ГИТ-антител в значительной степени коррелируют с уровнями компонента C3a комплемента, которые в свою очередь повышены у онкологических пациентов. Поскольку активация комплемента может вызывать высвобождение гепарина из тучных клеток, спонтанная ГИТ при COVID-19 может быть связана с активацией комплемента, о которой сообщалось для IgM [52].

Заключение / Conclusion

Полученные данные подтверждают уязвимость онкологических больных в условиях пандемии. Таким образом, можно сделать вывод, что онкологические пациенты имеют более тяжелое течение болезни COVID-19, что сопряжено с необходимостью стационарного лечения и высоким риском развития осложнений. Также у пациентов с COVID-19 наблюдается более высокий уровень смертности среди онкологических больных по сравнению с другими коморбидными состояниями. Следует принимать во внимание, что COVID-19 – это не только заболевание легких, но также сосудистое заболевание, нарушение функции системы гемостаза, связанное с иммунным ответом на вирусную инфекцию, что делает его патогенез сходным с патогенезом онкологического процесса.

На основании проведенных исследований Американская ассоциация по изучению рака (англ. American Association for Cancer Research, AACR) отмечает высокую вероятность более тяжелого течения COVID-19 у онкологических пациентов и рекомендует отсрочку проведения адъювантной химиотерапии или планового хирургического вмешательства при стабильном течении онкологического заболевания.

Поскольку у пациентов с COVID-19 часто возникают нарушения коагуляции, клиническое использование

гепарина для ее предотвращения может привести к ГИТ, поэтому следует контролировать симптомы и клинические признаки ГИТ, особенно у онкологических пациентов, склонных к развитию данного состояния.

Более высокий риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями побуждает к разработке специальных подходов лечения новой коронавирусной инфекции у онкологических больных.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.08.2021. В доработанном виде: 03.12.2021.	Received: 26.08.2021. Revision received: 03.12.2021.
Принята к печати: 06.12.2021. Опубликовано: 30.12.2021.	Accepted: 06.12.2021. Published: 30.12.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Макацария А.Д., Элалами И., Бреннер Б., Ашрафян Л.А., Шкода А.С., Галкин В.Н., Гри Ж.-К. – экспертная оценка данных, редактирование текста рукописи; Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Солопова А.Г. – обзор публикаций по теме статьи; Воробьев А.В. – написание и редактирование текста рукописи; Маслénкова Е.В. – создание рисунков, редактирование текста рукописи.	Makatsariya A.D., Elalami I., Brenner B., Ashrafyan L.A., Shkoda A.S., Galkin V.N., Gris J.-C. – expert data assessment, text editing; Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Solopova A.G. – review of publications; Vorobev A.V. – text writing and editing; Maslenkova E.V. – creating pictures, text editing.
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 конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Обзор выполнен при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта РФФИ №20-04-60274.	The review was funded by RFBR, project number 20-04-60274.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 225 с.
3. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>.
4. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Tian L., Yuan X., Xiao J. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):893–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0).
6. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021;76(2):428–55. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
7. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
8. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
9. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
10. Liu C., Zhao Y., Okwan-Duodu D. et al. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020;17(3):519–27. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289>.
11. Curigliano G., Banerjee S., Cervantes A. et al.; Panel members. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320–35. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.010>.
12. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).
13. Rüttrich M.M., Giessen-Jung C., Borgmann S. et al.; LEOSS Study Group. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome – an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol*. 2021;100(2):383–93. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04328-4>.
14. Zhang L., Zhu F., Xie L. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.
15. Mehta V., Goel S., Kabarriti R. et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020;10(7):935–41. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>.
16. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al.; COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
17. Anka A.U., Tahir M.I., Abubakar S.D. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): an overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>.
18. Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S. et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: the interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021;46:100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>.
19. Zhu Z., Cai T., Fan L. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>.
20. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
21. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*.

- 2020;20(6):355–62. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>.
22. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
 23. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1059–63. <https://doi.org/10.1002/art.41285>.
 24. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575–e582. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).
 25. Kowalewski M., Fina D., Słomka A. et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation – a narrative review. *Crit Care*. 2020;24(1):205. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>.
 26. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021;191(1):4–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.009>.
 27. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27(1):28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>.
 28. Choudhary S., Sharma K., Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: a critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021;150:104673. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104673>.
 29. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127–48. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>.
 30. Giavridis T., van der Stegen S.J.C., Eyquem J. et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med*. 2018;24(6):731–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7>.
 31. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45–57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>.
 32. Moreno G., Carbonell R., Bodí M., Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):42–55. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2020.06.006>.
 33. Liu Y., Sun W., Guo Y. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;31(4):490–6. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>.
 34. Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):309–12. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02601-y>.
 35. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):1107–10. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>.
 36. Trachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):1023–6. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
 37. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология*. 2020;60(5):9–19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1132>.
 38. Debuc B., Smadja D.M. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(1):4–8. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-00987-4>.
 39. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 40. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–47. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
 41. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.
 42. El Hasbani G., Taher A.T., Jawad A., Uthman I. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120978667. <https://doi.org/10.1177/1179544120978667>.
 43. Qian Y., Xie H., Tian R. et al. Efficacy of low molecular weight heparin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;11:171–6. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831062>.
 44. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
 45. Shi C., Wang C., Wang H. et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1087–95. <https://doi.org/10.1111/cts.12880>.
 46. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
 47. Liu X., Zhang X., Xiao Y. et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv*. April 28, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076851>. [Preprint].
 48. Patel R., Khan A., Bogue T. et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul 13. <https://doi.org/10.1002/ajh.25935>. [Online ahead of print].
 49. Riker R.R., May T.L., Fraser G.L. et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):936–41. <https://doi.org/10.1002/rth2.12390>.
 50. Vayne C., May M.A., Bourguignon T. et al. Frequency and clinical impact of platelet factor 4-specific antibodies in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1138–46. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688827>.
 51. Bemtgen X., Zotzmann V., Benk C. et al. Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):301–7. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02217-1>.
 52. Khandelwal S., Ravi J., Rauova L. et al. Polyreactive IgM initiates complement activation by PF4/heparin complexes through the classical pathway. *Blood*. 2018;132(23):2431–40. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-834598>.

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: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Эллами 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 (Сеченовский университет), 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.

Бреннер Бенджамин – д.м.н., профессор, директор Института гематологии и трансплантации костного мозга; директор отдела внутренних болезней, Академический госпиталь Рамбам, Хайфа, Израиль.

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент 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. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Ашрафян Лев Андреевич – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, директор Института онкогинекологии и маммологии, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>. Scopus Author ID: 57194173388. SPIN-код: 4870-1626.

Маслénкова Елена Валерьевна – студент 6-го курса лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4027>.

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 Джамиля 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.

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>.

Солопова Антонина Григорьевна – 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/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Галкин Всеволод Николаевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Гри Жан-Кристоф – 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; профессор гематологии, зав. лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук Университета Монпелье и Университетской больницы Нима, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Ismail Elalamy – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, 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.

Benjamin Brenner – MD, Dr Sci Med, Professor, Director of the Hematology and Bone Marrow Transplantation Institute; Director of the Department of Internal Medicine, Rambam Academic Hospital, Haifa, Israel.

Alexander V. Vorobev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: alvorobev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-9281>. Scopus Author ID: 57191966265. Researcher ID: F-8804-2017.

Levon A. Ashrafyan – MD, Dr Sci Med, Professor, Academician of RAS, Honored Doctor of RF, Head of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Deputy Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>. Scopus Author ID: 57194173388.

Elena V. Maslenkova – 6th year Student, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4027>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, 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, 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.

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

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Vsevolod N. Galkin – MD, Dr Sci Med, Professor, Chief Physician, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.