

УДК 578.834.11

Х.С. ХАЕРТЫНОВ, В.А. АНОХИН, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Э.А. САЛАХОВА

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Механизмы коагулопатии при COVID-19

Контактная информация:**Хаертынов Халит Саубанович** — д.м.н., доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова 49, **тел.:** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@yandex.ru

Коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциируется с коагулопатией и тромбообразованием. Механизмы коагулопатии и тромбообразования при COVID-19 разнообразны и обусловлены взаимодействием вируса SARS-COV2 с эндотелием сосудов и клетками врожденного иммунитета. Основные патологические процессы, приводящие к тромбообразованию при тяжелых формах COVID-19, включают развитие гипервоспаления и дисфункцию эндотелия сосудов. Понимание патофизиологии COVID-19 ассоциированной коагулопатии позволит определить дополнительные направления терапии, направленной на предупреждение тромбообразования, и улучшить прогноз при тяжелых формах COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, воспаление, дисфункция эндотелия, тромбообразование.

(Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., С.В. Алиуллина В.А., Салахова Э.А. Механизмы коагулопатии при COVID-19. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 7, С. 8–12)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-8-12

Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina, E.A. Salakhova

Kazan State Medical University, Kazan

Mechanisms of coagulopathy in COVID-19

Contact details:**Khaertynov Kh.S.** — MD, Associate Professor of the Department of Childhood Infections**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@yandex.ru

Coronavirus infection COVID-19 is associated with coagulopathy and thrombosis. The mechanisms of coagulopathy and thrombosis in COVID-19 are diverse and are due to the interaction of the SARS-COV2 with vascular endothelium and innate immune cells. The main pathological processes leading to thrombosis in severe forms of COVID-19 include the hyperinflammation and dysfunction of the vascular endothelium. Understanding the pathophysiology of COVID-19 associated coagulopathy will allow us to identify additional areas of therapy aimed at preventing thrombosis and improving the prognosis in severe forms of COVID-19.

Key words: COVID-19, inflammation, endothelial dysfunction, thrombosis.

(For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Salakhova E.A. Mechanisms of coagulopathy in COVID-19. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 7, P. 8–12)



Тяжелые формы коронавирусной инфекции COVID-19 ассоциируются с коагулопатией и тромбообразованием [1, 2]. Тромбообразование в легочных сосудах является основной причиной летальных исходов при коронавирусной инфекции COVID-19 [3]. Результаты проведенного европейского когортного исследования показали, что среди госпитализированных с COVID-19 пациентов летальность от тромбозов составляет 14,6% [4]. Постмортальные исследования показали высокую частоту развития микро- и макроvasкулярного тромбоза, микроангиопатии, легочного васкулита [5, 6], тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен [7, 8]. Артериальные тромбозы регистрируются реже, в основном в виде цереброваскулярного тромбоза [9].

Еще в начале пандемии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 было выявлено удлинение протромбинового времени, повышение в крови уровня фибриногена, фактора фон Виллебранда (ФФБ) и Д-димера [10]. При этом было установлено, что высокий уровень в крови Д-димера является прогностически неблагоприятным признаком COVID-19 [11]. Антикоагулянтная терапия является одним из ключевых направлений лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19. Метаанализ 11 наблюдательных исследований, в которых приняли участие 20 748 госпитализированных пациентов с COVID-19 показал, что антикоагулянтная терапия ассоциируется с более низким риском летальности при лечении [12]. Тромбообразование при COVID-19 — многофакторный процесс, что необходимо учитывать при лечении пациентов с этим заболеванием. Образование тромбов традиционно ассоциируется с классической триадой Вирхова: гиперкоагуляцией, замедлением кровотока и повреждением стенки эндотелия [13]. При COVID-19, кроме перечисленных факторов, значимым механизмом гиперкоагуляции и тромбообразования является активация вирусом SARS-CoV2 клеток врожденного иммунитета (моноцитов, макрофагов и нейтрофилов) с развитием гипервоспаления, проявляющегося «цитокиновым штормом», рекрутированием нейтрофилов в альвеолы, приводящего к дисфункции сосудистого эндотелия, активации тромбоцитов и гиперкоагуляции [14].

Воспаление и тромбообразование

Несмотря на тропность SARS-CoV2 к эндотелию сосудов, тромботические осложнения возникают в основном при тяжелых формах COVID-19. Развитие тяжелых форм COVID-19 у взрослых ассоциируется с гипервоспалительной реакцией, в реализации которой ключевую роль, как известно, выполняют моноциты и макрофаги [15]. Избыточный синтез этими клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6) обуславливает развитие органной дисфункции, проявляющейся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью [16, 17].

С другой стороны, частым гематологическим отклонением, регистрируемым у госпитализированных с COVID-19 пациентов, является нейтрофилез. Повышение в крови количества нейтрофилов, как известно, ассоциируется с развитием бактериальных инфекций. Однако при COVID-19 частота развития бактериальных осложнений не превышает 8% случаев [18], что свидетельствует об иных причинах повышения количества нейтрофилов в кро-

ви. В исследовании Karawajczyk M. и соавт. было показано, что при тяжелых формах COVID-19 отмечается активация нейтрофилов, что проявляется повышенной экспрессией на них мембрано-связанного рецептора CD64 [19]. Результатом активации нейтрофилов у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [20]. Роль НВЛ при инфекционной патологии различна: с одной стороны, они обеспечивают элиминацию патогенов [21], с другой — НВЛ являются одними из ключевых триггеров гиперкоагуляции и тромбообразования [22, 23]. В исследовании Zuo Y. и соавт. было показано, что у пациентов с COVID-19 концентрация свободной ДНК (одного из ключевых компонентов НВЛ) коррелировала с абсолютным количеством нейтрофилов периферической крови, маркером острой фазы воспаления С-реактивным белком, маркером тромбоза D-димером и маркером клеточной гибели лактатдегидрогеназой [20]. НВЛ способствуют отложению фибрина, активации тромбоцитов и снижают восприимчивость тромбов к фибринолизу [23]. Циркуляция в крови НВЛ в больших количествах может стать причиной окклюзии мелких сосудов и дисфункции легких, сердца и почек [24–27]. Постмортальные исследования пациентов, умерших от сепсиса, выявили, что НВЛ инфильтрируют микротромбы [28]. Эти же органы являются основной мишенью при COVID-19, а тромбозы легочных сосудов — основной причиной летального исхода. Результаты постмортальных исследований пациентов, умерших от COVID-19, показывают наличие в тканях легких морфологических признаков воспаления и микротромбоза легких [3–6]. Связь между воспалительной реакцией и формированием тромбов обусловила появление терминов «тромбовоспаление» и «иммунотромбоз» [29]. Взаимосвязь между воспалением и тромбообразованием обосновывает необходимость проведения при тяжелых формах COVID-19 таргетной противовоспалительной терапии, имеющей целью купирование «цитокинового шторма». С другой стороны, НВЛ также могут быть целью таргетной терапии [23]. В исследовании на мышах было показано, что добавление ДНКазы существенно снижает закупорку сосудов [30].

COVID-19 и дисфункция эндотелия

Эндотелий выполняет ключевую роль в регуляции сосудистого гомеостаза, поскольку обеспечивает взаимодействие между кровью и прилегающими к сосудистой стенке тканями [31]. Эндотелиальные клетки контролируют текучесть крови, активацию лейкоцитов, адгезию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и трансмиграцию [32, 33]. В норме сосудистый эндотелий здорового человека характеризуется антитромботической активностью, которая обеспечивается наличием на ее поверхности факторов, препятствующих активации тромбоцитов и гиперкоагуляции (ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), кофакторы антитромбина III и тромбомодулин) [9, 34]. Кроме того, эндотелий сосудов покрыт гликокаликсом — субстанцией, в состав которой входят гликозаминогликаны, основным компонентом которого является гепарансульфат, обладающий антикоагулянтными свойствами [35].

Примечательно, что вирус SARS-CoV2 для проникновения в клетки, кроме связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [36], нуждается также в гепарансульфате

в качестве молекулы адгезии [37]. Гликокаликс выполняет ключевую роль в обеспечении сосудистого гомеостаза: регулирует проницаемость сосудов, препятствует контакту лейкоцитов и тромбоцитов с клетками эндотелия, предотвращая развитие воспаления и гиперкоагуляции [38, 39]. Разрушение гликокаликса может происходить при тяжелых инфекционных, сердечно-сосудистых заболеваниях и ассоциируется с исходом болезни [40–42]. В исследовании Beurskens D.M. и соавт. было установлено, что толщина гликокаликса эндотелия является прогностическим фактором смертности у пациентов с сепсисом [43]. Было показано, что толщина эндотелиального гликокаликса среди умерших пациентов при сепсисе была значительно ниже по сравнению с выжившими [43]. Высокие уровни гликозаминов в моче, являющиеся маркерами разрушения гликокаликса, являются факторами прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с септическим шоком и ассоциируются с госпитальной смертностью у пациентов с ОРДС [44]. При COVID-19, как и при сепсисе, ОРДС и повреждение почек являются основными клиническими формами, обуславливающими тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз. Повреждение эндотелия и гликокаликса при COVID-19 индуцируется гипервоспалением, включающим активацию макрофагов и моноцитов с развитием «цитокинового шторма», рекрутирование и активацию нейтрофилов в легкие, образование НВЛ, активацию системы комплемента [14]. В результате активации вирусом SARS-CoV-2 моноцитов, синтезируемые ими провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-1), индуцируют на клетках эндотелия экспрессию различных молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1, P-селектин [45]. Повреждение эндотелия при COVID-19 сопровождается потерей на поверхности эндотелия молекул с антикоагулянтной активностью, таких как TFPI, антитромбин III и тромбомодулин, повышенной экспрессией прокоагулянтов — тканевого фактора (TF) и повреждением гликокаликса. При снижении содержания антитромбина III до уровня 30–50% менее резко возрастает риск тромбозов и тромбоэмболии [34]. Нефракционированный гепарин при отсутствии или дефиците AT III не оказывает антикоагулянтного действия [46]. Еще одним следствием повреждения эндотелия при COVID-19 является массовое высвобождение фактора фон-Виллебранда (ФФБ) из тельца Вейбеля — Паладе [47, 48]. ФФБ представляет собой гликопротеин, секретлируемый клетками эндотелия и тромбоцитами, накапливается в тельцах Вейбеля — Паладе вместе с фактором VIII [49]. При дисфункции эндотелия секретлируемый ФФБ формирует каркас для агрегации тромбоцитов и образования тромба [50]. Активность ФФБ регулируется цинксодержащим ферментом металлопротеазой ADAMTS-13, который обеспечивает расщепление сверхкрупных мультимеров ФФБ (> 10 000 кДа) до высокомолекулярных мультимеров (<10 000 кДа) [51, 52]. У лиц старше 65 лет активность ADAMTS-13 может быть снижена [2]. Тяжелые формы COVID-19 вызывает значительное повышение уровня ФФБ, который может превышать протеолитическую активность ADAMTS-13, что приводит к образованию крупных мультимеров ФФБ с развитием тромботической тромбоцитопенической пурпуры [53]. Известно, что накопление сверхбольших мультимеров ФФБ способствует тромбообразованию в жизненно важ-

ных органах, таких как мозг, сердце и почки [54]. В ретроспективном обсервационном исследовании Hafez W. и соавт. было показано, что сниженная активность ADAMTS-13 ассоциируется с высоким риском развития тяжелых форм COVID-19 и необходимостью в проведении искусственной вентиляции легких [54]. Результатом повреждения эндотелия и гликокаликса при COVID-19 является диффузный микрососудистый тромбоз, приводящий к развитию ОРДС и полиорганной недостаточности [14].

Тромбоциты и тромбообразование

Важная роль в тромбообразовании принадлежит тромбоцитам [2]. Нарушение функции эндотелия сопровождается активацией тромбоцитов, что обеспечивается наличием на их поверхности рецепторов к различным патогенам, а также к комплементу и иммуноглобулинам [2]. Тромбоцитопения встречается при многих вирусных инфекциях (грипп, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лихорадка Денге и др.), однако при COVID-19 наблюдается не часто. У пациентов с COVID-19 частота тромбоцитопении оценивается примерно в 5–41,7%, и обычно она имеет легкую форму ($100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) [55]. Тем не менее у пациентов с COVID-19 отмечается активация тромбоцитов, которая может быть индуцирована множеством факторов, включая фактор свертывания крови тромбин и C3a, C5a компоненты комплемента, провоспалительные цитокины, иммуноглобулины к SARS-CoV-2 [56, 57]. Тромбоциты у пациентов с COVID-19 демонстрируют повышенную агрегацию, сопровождающуюся повышенной экспрессией на них P-селектина [58]. P-селектин — белок, который действует как фактор клеточной адгезии на поверхности активированных эндотелиальных клеток, а также активированных тромбоцитов для связывания с нейтрофилами и моноцитами [55]. P-селектин играет важную роль в рекрутировании лейкоцитов в очаг воспаления [59]. Взаимодействие тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов являются одним из ключевых механизмов иммунотромбоза при COVID-19. У пациентов с COVID-19 отмечается образование в крови большого количества агрегированных комплексов, состоящих из тромбоцитов и нейтрофилов, и тромбоцитов и моноцитов [14]. Активация сосудистого эндотелия при тяжелых формах COVID-19 способствует «прилипанию» этих агрегированных комплексов к сосудистой стенке с последующим образованием протромботических НВЛ (в случае адгезии комплексов из тромбоцитов и нейтрофилов), или экспрессией моноцитами тканевого фактора, одного из ключевых прокоагулянтов [14].

Выводы

Механизмы тромбообразования при COVID-19 разнообразны и включают, с одной стороны, активацию иммунной системы, с другой — системы гемостаза. Смешанный механизм образования тромбов при COVID-19, обозначаемый в литературе как иммунотромбоз, или тромбовоспаление, уже в начале пандемии COVID-19 явился основанием для включения в схемы лечения тяжелых форм заболевания антикоагулянтов и препаратов с противовоспалительной активностью, направленных на подавление «цитокинового шторма». При этом очевидно, что причины тромбовоспаления при COVID-19 разнообразны и не ограничиваются только действием на эндотелий сосудов провоспалительных цитокинов.



Не менее важную роль играет активация нейтрофилов и образование НВЛ, обладающих протромботическими свойствами. Очень значимым в тромбообразовании при COVID-19 является сосудистая дисфункция. Поэтому актуальным представляется разработка и внедрение в схемы лечения тяжелых форм COVID-19 препаратов, направленных на нейтрализацию НВЛ, а также препаратов с ангиопротекторной активностью. Следует также отметить, что обсуждение нами тромбообразования при COVID-19 основывалось на публикациях, проведенных в период распространения альфа- или дельта-вариантов SARS-CoV2. Штамм омикрон SARS-CoV2 вызывает преимущественно легкое течение заболевания, поэтому он в меньшей степени, чем предыдущие штаммы, ассоциируется с риском тромбообразования. Данный факт обосновывает необходимость изучения влияния факторов вирулентности разных вариантов SARS-CoV2 на систему гемостаза.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Литература

- Iba T., Warkentin T.E., Thachil J. et al. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy // *J Clin Med.* — 2021. — Vol. 10 (2). — P. 191. DOI: 10.3390/jcm10020191
- Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений // *Вестник РАМН.* — 2020. — Т. 57, № 4. — С. 306–317.
- Хисматуллин Р.Р., Иваева Р.А., Абдуллаева Ш. и др. Патоморфологические проявления воспалительного микротромбоза при COVID-19 // *Каз. мед. журнал.* — 2022. — Т. 103, № 4. — С. 575–587.
- Burn E., Duarte-Salles T., Fernandez-Bertolin S. et al. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study // *Lancet Infect Dis.* — 2022. — Vol. 22. — P. 1142–1152.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 383 (2). — P. 120–128.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology.* — 2020. — Vol. 77 (2). — P. 198–209.
- Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology.* — 2020. — Vol. 77 (2). — P. 198–209.
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann Intern Med.* — 2020. — Vol. 173 (4). — P. 268–277.
- Rey J.R., Caro-Codón J., Pineda D.P. et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19 // *Revista Española de Cardiología (English ed.).* — 2020. — Vol. 73 (9). — P. 769. doi: 10.1016/j.rec.2020.05.008
- Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цаплин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // *Амбулаторная хирургия.* — 2020. — № 3–4. — С. 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51
- 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. — Vol. 18 (4). — P. 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
- Jiang L., Li Y., Du H. et al. Effect of Anticoagulation Administration on the Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Med.* 2021. — Vol. 8. — P. 698935. DOI: 10.3389/fmed.2021.698935
- Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 78–86.
- Conway E.M., Mackman N., Warren R.O., Wolberg A.S., Mosnier L.O., Campbell R.A. et al. Understanding COVID-19 associated coagulopathy // *Nat Rev Immunol.* — 2022. — Vol. 22 (10). — P. 639–649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9.
- Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages // *Nat Rev Immunol.* — 2020. — Vol. 20 (6). — P. 355–362.
- Castelli V., Cimini A., Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in» // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 2132. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02132
- Karawajczyk M., Douhan Håkansson L., Lipcsey M., Hultström M., Pauksens K., Frithiof R., Larsson A. High expression of neutrophil and monocyte CD64 with simultaneous lack of upregulation of adhesion receptors CD11b, CD162, CD15, CD65 on neutrophils in severe COVID-19 // *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* — 2021. — Vol. 8. — P. 1–13. DOI: 10.1177/20499361211034065
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *JCI Insight.* — 2020. — Vol. 5 (11). — P. e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science.* — 2004. — Vol. 303. — P. 1532–1535.
- Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. *Journal of Experimental Medicine.* — 2020. — Vol. 217 (6). — P. e20200652.
- Middleton E. A., He X.-Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Blood.* — 2020. — Vol. 136 (10). — P. 1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008
- Cedervall J., Zhang Y., Huang H. et al. Neutrophil Extracellular Traps Accumulate in Peripheral Blood Vessels and Compromise Organ Function in Tumor-Bearing Animals // *Cancer Res.* — 2015. — Vol. 75. — P. 2653–2662.
- Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107. — P. 15880–15885.
- Laridan E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2019. — Vol. 45. — P. 86–93.
- Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs // *Blood.* — 2014. — Vol. 123. — P. 2768–2776.
- Jimenez-Alcazar M., Rangaswamy C., Panda R. et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps // *Science.* — 2017. — Vol. 358. — P. 1202–1206.
- Bonaventura A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nat Rev Immunol.* — 2021. — Vol. 21 (5). — P. 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9
- Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice // *J Thromb Haemost.* — 2012. — Vol. 10 (1). — P. 136–144. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x
- Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии // *Атеросклероз и дислипидемии.* — 2011. — № 2. — С. 4–17.
- Pons S., Fodil S., Azoulay E. et al. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit. Care.* — 2020. — Vol. 24. — P. 353.
- Deng H., Tang T.X., Deng C. et al. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies // *Pathogens.* — 2021. — Vol. 10 (5). — P. 582. DOI: 10.3390/pathogens10050582
- Зубаирова Л.Д., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М. Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза // *Каз. мед. журнал.* — 2013. — Т. 94, № 5. — С. 685–691.
- Purcell S.C., Godula K. Synthetic glycoscapes: addressing the structural and functional complexity of the glycocalyx // *Interface Focus.* — 2019. — Vol. 9 (2). DOI: 10.1098/rsfs.2018.0080
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19 // *N Engl J Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMr2005760
- Lang J., Yang N., Deng J. et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6. — P. e23710. DOI: 10.1371/journal.pone.0023710
- Iba T., Levy J. H. Derangement of the endothelial glycocalyx

- in sepsis // *J. Thromb. Haemost.* — 2019. — Vol. 17. — P. 283–294. doi: 10.1111/jth.14371
39. Nikmanesh M., Cancel L.M., Shi Z. D. et al. Heparan sulfate proteoglycan, integrin, and syndecan-4 are mechanosensors mediating cyclic strain-modulated endothelial gene expression in mouse embryonic stem cell-derived endothelial cells // *Biotechnol. Bioeng.* — 2019. — Vol. 116. — P. 2730–2741. DOI: 10.1002/bit.27104
40. van den Berg B.M., Vink H., Spaan J.A. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 92. — P. 592–594. DOI: 10.1161/01.RES.0000065917.53950.75
41. Wadowski P.P., Kautzky-Willer A., Gremmel T. et al. Sublingual microvasculature in diabetic patients // *Microvasc. Res.* — 2020. — Vol. 129. — P. 103971. DOI: 10.1016/j.mvr.2019.103971
42. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability // *J Pathol.* — 2012. — Vol. 226. — P. 562–574. DOI: 10.1002/path.3964
43. Beurskens D.M.H., Bol M.E., Delhaas T. et al. Decreased endothelial glycocalyx thickness is an early predictor of mortality in sepsis // *Anaesthesia and Intensive Care.* — 2020. — Vol. 48 (3). — P. 221–228. DOI: 10.1177/0310057X20916471
44. Schmidt E.P., Overdier K.H., Sun X. et al. Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2016. — Vol. 194. — P. 439–449. DOI: 10.1164/rccm.201511-2281OC
45. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches // *Signal. Transduct. Target. Ther.* — 2020. — Vol. 5. — P. 293. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7
46. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности // *Вестн. РАМН.* — 2010. — № 7. — С. 35–43.
47. Escher R., Breakey N., Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thromb Res.* — 2020. — Vol. 190. — P. 62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
48. Bernard I., Limonta D., Mahal L.K. et al. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19 // *Viruses.* — 2020. — Vol. 13. — P. 29. DOI: 10.3390/v13010029
49. Streetley J., Fonseca A.V., Turner J. et al. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel-Palade bodies // *Blood.* — 2019. — Vol. 133. — P. 2707–2717. DOI: 10.1182/blood-2018-09-874552
50. Libby P., Lusche, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 3038–3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623
51. Zheng X.L. ADAMTS13 and von willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Annual Review of Medicine.* — 2015. — Vol. 66. — P. 211–225. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-013241
52. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood.* — 2001. — Vol. 98 (6). — P. 1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1662
53. Doevelaar A.A.N., Bachmann M., Hölzer B., Seibert F.S., Rohn B.J., Bauer F., Witzke O., Dittmer U., Bachmann M., Yilmaz S., Dittmer R., Schneppenheim S., Babel N., Budde U., Westhoff T.H. Von Willebrand Factor Multimer Formation Contributes to Immunothrombosis in Coronavirus Disease 2019 // *Critical Care Medicine.* — 2021. — Vol. 49 (5). — P. e512–e520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918
54. Hafez W., Ziade M.A., Arya A. et al. Reduced ADAMTS13 Activity in Correlation with Pathophysiology, Severity, and Outcome of COVID-19: A Retrospective Observational Study // *Int J Infect Dis.* — 2022. — Vol. 117. — P. 334–344. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.019
55. Fard M.B., Fard S.B., Ramazi S. Thrombosis in COVID-19 infection: Role of platelet activation-mediated immunity // *Thrombosis Journal.* — 2021. — Vol. 19. — P. 59.
56. Caillon A., Trimaille A., Favre J. et al. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy // *J. Thromb. Haemost.* — 2022. — Vol. 20. — P. 17–31. DOI: 10.1111/jth.15566
57. Althaus K., Marini I., Zlamal J. et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection // *Blood.* — 2021. — Vol. 137. — P. 1061–1071. DOI: 10.1182/blood.202008762
58. Zaid Y., Puhm F., Allaey I. et al. Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19 // *Circ. Res.* — 2020. — Vol. 127 (11). — P. 1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
59. Mayadas T.N., Johnson R.C., Rayburn H. et al. Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P selectin-deficient mice // *Cell.* — 1993. — Vol. 74 (3). — P. 541–554. Doi: 10.1016/0092-8674(93)80055-7

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, завкафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12 кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется в **порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.