

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 5

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) 649-51-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19

А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук^{1,2}, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹,
М.В. Третьякова³, А.С. Шкода⁴, С.В. Акиншина⁵, Н.А. Макацария¹,
В.И. Цибизова⁶, Ж.-К. Гри^{1,7}, И. Элалами^{1,8,9}, Ц. Ай¹⁰, Э. Грандоне^{1,11}

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;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., д. 2;

³ООО «Лечебный Центр», Россия, 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 15/1;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

⁵ООО «Медицинский женский центр»; Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁷Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁸Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

⁹Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

¹⁰Венский университет; Австрия, 1010 Вена, Universitätsring, д. 1;

¹¹Исследовательский центр «Casa Sollievo della Sofferenza»; Италия, 71013 Сан-Джованни-Ротондо, Viale Cappuccini, д. 1

Для контактов: Екатерина Викторовна Слуханчук, e-mail: beloborodova@rambler.ru

Резюме

Число сообщений о тромбозах и диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) у пациентов с COVID-19 растет. Ключевые особенности состояния включают отсутствие риска кровотечения, умеренную тромбоцитопению, повышенный уровень фибриногена в плазме, а также компонентов комплемента в областях тромботической микроангиопатии. Клиническая картина не типична для классического ДВС-синдрома. В данном обзоре систематизированы патогенетические механизмы формирования гиперкоагуляции при сепсисе, а также при его крайних формах у пациентов с COVID-19. К ним относятся иммунные механизмы тромбоза, активация комплемента, синдром активации макрофагов, формирование антифосфолипидных антител, гиперферритинемия, дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы и др. Учитывая патогенетические механизмы, выделены и биомаркеры, отражающие прогноз развития заболевания. Пациенты с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими факторами риска, включая ожирение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь и пожилой возраст, подвергаются наибольшей опасности смерти от COVID-19. В этом обзоре мы обобщаем новые данные, указывающие на дисфункцию тромбоцитов и эндотелия, иммунотромбоз и как результат – тромботический шторм, как на важные компоненты патологии COVID-19.

Ключевые слова: тромботический шторм, тромбовоспаление, COVID-19, цитокиновый шторм, внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs, эндотелиопатия

Для цитирования: Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиншина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж.-К., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(5):499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.

Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19

**Alexander D. Makatsariya¹, Ekaterina V. Slukhanchuk^{1,2}, Viktoria O. Bitsadze¹,
Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova³, Andrey S. Shkoda⁴, Svetlana V. Akinshina⁵, Nataliya A. Makatsariya¹,
Valentina I. Tsibizova⁶, Jean-Christophe Gris^{7,8}, Ismail Elalamy^{1,9,10}, Cihan Ay¹⁰, Elvira Grandone^{1,11}**

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

²Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991, Russia;

³«Medical Center» LLC; 15/1 Timura Frunze Str., Moscow 119021, Russia;

⁴Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁵«Medical Centre for Women» LLC; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

⁶Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁷University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁸Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

⁹Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

¹⁰University of Vienna; 1 Universitätsring, Vienna 1010, Austria;

¹¹Research Center «Casa Sollievo della Sofferenza»; 1 Viale Cappuccini, San Giovanni Rotondo 71013, Italia

Corresponding author: Ekaterina V. Slukhanchuk, e-mail: beloborodova@rambler.ru

Abstract

The rate of thrombosis and disseminated intravascular coagulation (DIC) has been increasing in COVID-19 patients. Key features related to such condition include minimal or no risk of bleeding, moderate thrombocytopenia, high plasma fibrinogen as well as increased complement components level in the areas of thrombotic microangiopathy. The clinical picture is not typical for classic DIC. This review systematizes the pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in sepsis and its extreme forms in patients with COVID-19. The latter consist of the thrombosis-related immune mechanisms, the complement activation, the macrophage activation syndrome, the formation of antiphospholipid antibodies, the hyperferritinemia, and the dysregulation of the renin-angiotensin system. Taking into consideration the pathogenetic mechanisms, the biomarkers had been identified related to the prognosis of the disease development. Patients with pre-existing cardiovascular disease and other risk factors, including obesity, diabetes, hypertension, and aging pose the peak risk of dying from COVID-19. We also summarize new data on platelet and endothelial dysfunction, immunothrombosis, and, as a result, thrombotic storm as essential components of COVID-19 severe features.

Keywords: thrombotic storm, thromboinflammation, COVID-19, cytokine storm, neutrophil extracellular traps, NETs, endotheliopathy

For citation: Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Akinshina S.V., Makatsariya N.A., Tsibizova V.I., Gris J.-C., Elalamy I., Ay C., Grandone E. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.

Введение / Introduction

Коронавирусной инфекции зачастую сопутствует состояние гиперкоагуляции, предопределяющее летальность [1]. Распространенные микро- и макрососудистые нарушения при COVID-19 можно объяснить

различными уже изученными феноменами, в настоящее время проводится изучение новых патогенетических механизмов.

Макро- и микротромбозы у пациентов с COVID-19 развиваются чаще в таких органах, как легкие, селезенка, мозг, желудок и периферические сосуды [2–5],

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Количество сообщений о тромботических осложнениях и диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) у тяжелых пациентов с COVID-19 растет.
- ▶ К особенностям состояния следует отнести, как правило, отсутствие риска кровотечения, умеренную тромбоцитопению, повышенный уровень фибриногена в плазме, а также компонентов комплемента. Клиническая картина не типична для классического ДВС-синдрома.

Что нового дает статья?

- ▶ Обзор систематизирует патогенетические звенья развития гиперкоагуляции при тяжелом течении заболевания у пациентов с COVID-19.
- ▶ В обзоре обобщены новые данные, указывающие на дисфункцию тромбоцитов и эндотелия, иммунотромбоз и как результат – тромботический шторм, как на важные компоненты патологии COVID-19.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Глубокий анализ патогенетических механизмов развития тяжелого течения COVID-19, выявления специфических маркеров и предрасполагающих факторов дает толчок к новому пониманию заболевания и разработке эффективных терапевтических подходов.

причем тромбозы развиваются как в острую фазу заболевания, так и отсрочено, спустя несколько недель. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен – наиболее частые тромботические осложнения при COVID-19, которые отмечаются у тяжелых больных с частотой 20–30 % [6]. В голландской когорте из 184 пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии (ОИТ) совокупная частота тромботических событий крупных сосудов составила 49 %, большинство из которых были представлены ТЭЛА, визуализированной на компьютерной томографии в сегментарных и субсегментарных легочных артериях [5]. Это произошло, несмотря на проводимую стандартную тромбопрофилактику надрупарином в дозе 2800 или 5700 МЕ один или два раза в день. Риск смерти от всех причин в этой когорте был в 5 раз выше среди пациентов с тромботическими осложнениями. В итальянской когорте из 388 пациентов наблюдалась меньшая, но тем не менее значительная совокупная частота тромбоэмболических событий – 21 % (27,6 % в ОИТ, 6,6 % в отделении общего профиля), половина из которых была диагностирована в течение 24 ч после поступления в стационар [7]. Во французской когорте наблюдалась аналогичная совокупная частота тромботических событий. Этот показатель был сравнен с частотой тромбозов в 2 разных ретроспективных контрольных группах: (а) реанимационные пациенты без COVID-19, поступившие в ОИТ зимой 2019 г., и (б) пациенты с гриппом, госпитализированные в то же ОИТ в 2019 г. [8]. В ОИТ среди пациентов с COVID-19 у 20,6 % были обнаружены признаки ТЭЛА (в среднем через 6 дней

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The number of reports on thrombotic complications and disseminated intravascular coagulation (DIC) in severe patients with COVID-19 has been increasing.
- ▶ This condition is usually featured by no risk of bleeding, moderate thrombocytopenia, increased plasma fibrinogen and complement components levels. The clinical picture is not typical for the classic DIC.

What are the new findings?

- ▶ The review systematizes the pathogenetic links in the development of hypercoagulability upon severe disease in patients with COVID-19.
- ▶ The review summarizes new data indicating platelet and endothelial dysfunction, immunothrombosis and, as a result, thrombotic storm, as important components of the pathology of COVID-19.

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

- ▶ Analysis of the pathogenetic mechanisms of the severe COVID-19 course, the identification of specific markers and predisposing factors give a momentum to new understanding of the disease and development of effective therapeutic approaches.

после поступления в ОИТ), что было более чем в 2 раза выше по сравнению с любой из контрольных групп. Таким образом, COVID-19 является протромботическим инфекционным заболеванием среди других тяжелых вирусных респираторных пневмоний.

Распространенный легочный микротромбоз вносит свой вклад в уникальное течение острого COVID-19. В одном из исследований проводилось сравнение аутопсийного материала легких 7 пациентов, умерших от COVID-19, с 7 пациентами, умершими от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при гриппе H1N1 [9]. У пациентов с COVID-19 микротромбы в альвеолярных капиллярах встречались в 9 раз чаще, чем у пациентов с гриппом ($p < 0,001$), что соответствует увеличению частоты тромбозов, наблюдаемых клинически при COVID-19, по сравнению с другими вирусными пневмониями. Тяжелое повреждение эндотелия и наличие внутриклеточных вирусных частиц были также отмечены у пациентов с COVID-19 в областях, связанных с микротромбозом, что позволяет предположить, что повреждение эндотелия и воспаление могут непосредственно лежать в основе образования тромба. Острая дисфункция правого желудочка и легочное сердце при COVID-19 обусловлены обилием центральных или сегментарных легочных эмболов или выраженностью микротромбоза мелких сосудов легких. Эта ситуация утяжеляется гипоксической вазоконстрикцией и повышенным внутригрудным давлением из-за механической вентиляции. Все это вызывает внезапное увеличение постнагрузки правого желудочка, что может приводить к разрыву правого желудочка и легоч-

ной артерии. В исследовании с участием 120 пациентов с COVID-19 летальность была напрямую связана с продольной деформацией правого желудочка и дилатацией правого желудочка [10]. ТЭЛА и напряжение правого желудочка могут вносить значительный вклад в повышение уровня тропонина, развитие кардиогенного шока и внезапной смерти, развитие которых было отмечено у пациентов с COVID-19 [11, 12].

У многих пациентов с COVID-19 был диагностирован острый ишемический инсульт, в том числе у молодых пациентов в возрасте до 50 лет без значительных ранее выявленных факторов риска [13]. По данным ряда исследований, частота инсульта у пациентов в ОИТ составила примерно 2,5 % [5, 7]. Сообщалось также об мезентериальном тромбозе, обструкции периферических артерий и облитерирующем артериосклерозе крупных сосудов [3, 14–16], а также о тромбозе церебрального венозного синуса [17]. Акроишемия (англ. COVID toes), связанная с тромбозом микрососудов конечностей [18, 19], также описана у пациентов с COVID-19; возможно, что этот феномен представляет собой воспалительное повреждение микрососудов без микротромбоза как такового (рис. 1) [20].

Возможные патогенетические механизмы тромбоза при COVID-19 / Potential pathogenetic mechanisms of thrombosis in COVID-19

ДВС-синдром / Disseminated intravascular coagulation

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) представляет собой активацию каскада коагуляции с отложением мно-

гочисленных тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микроциркуляторном русле, что в конечном итоге приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свертывания и кровотечениям на фоне гипокоагуляции [21]. Гиперкоагуляция при ДВС-синдроме может усугубляться характеристиками течения основного заболевания, включая гипоксию, обезвоживание и относительную гиподинамию. В тяжелых случаях ДВС-синдром приводит к повреждению микрососудов и последующей дисфункции органов. Маркерами диагностики ДВС-синдрома являются повышенные концентрации продуктов распада фибрина. Гипокоагуляция при ДВС-синдроме является следствием вторичной активации фибринолиза, что не характерно для других тромботических микроангиопатий (ТМА), таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) или катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) [22]. Гипокоагуляция при тяжелом течении COVID-19 наблюдается крайне редко.

Однако лабораторный мониторинг свидетельствует об отличиях COVID-19 от ДВС-синдрома [23, 24]. Первоначально ДВС-синдром был предложен в качестве механизма патогенеза в связи с заметным повышением концентрации D-димера и продуктов распада фибрина (ПДФ). При COVID-19 эти биомаркеры значительно коррелируют с заболеваемостью и смертностью [1]. Уровень D-димера продолжает расти на протяжении всего периода госпитализации у выживших пациентов [25]. Это свидетельствует о продолжающемся прокоагулянтном состоянии, коррелирующим с тяжестью течения заболевания. С другой стороны, повышение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) незначительно, содержание фибриногена



Рисунок 1. Тромботический шторм при COVID-19 [рисунок авторов].

Примечание: NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов;
АФС – антифосфолипидный синдром;
CAM – синдром активации макрофагов;
PAC – ренин-ангиотензиновая система.

Figure 1. Thrombotic storm in COVID-19 [drawn by authors].

Note: NETs – neutrophil extracellular traps;
АФС – antiphospholipid syndrome;
CAM – macrophage activation syndrome;
PAC – renin-angiotensin system.

и фактора VIII повышено [26], что более типично для острой фазы системного воспалительного ответа, чем для ДВС-синдрома. Тромбоцитопения – еще одна особенность COVID-19, которая линейно связана с риском смерти; но степень тромбоцитопении, наблюдаемая на поздних стадиях COVID-19, ниже, чем та, которая обычно наблюдается при ДВС [27, 28].

Анализ прокагулянтного состояния при COVID-19 указывает на то, что гиперактивация гемостаза, достигающая пика в течение первой недели после поступления в ОИТ, не перетекает во вторичный гиперфибринолиз. В одном из исследований по данным тромбоэластометрии гиперкоагуляция при поступлении в ОИТ продолжала расти до 5-х суток, а затем незначительно снижалась к 10-м суткам [29]. Концентрация фибриногена была максимальной при поступлении ($8,96 \pm 1,1$ г/л), снижалась до $3,33 \pm 0,5$ г/л к 10-му дню. Гиперфибриногенемия может быть звеном острой фазы воспалительного ответа [30] или сама по себе играть более сложную роль в состоянии гиперкоагуляции при COVID-19. Одним из основных недостатков этого исследования является то, что измерения на 10-е сутки могли включать только выживших пациентов (33 из 40). Выжили бы оставшиеся 7 пациентов в случае развития у них гиперфибринолиза, неизвестно. Возможно, высокий уровень смертности при COVID-19 на ранних этапах препятствует наблюдению более поздних фибринолитических форм ДВС-синдрома.

Коагулопатия при COVID-19 имеет безусловные отличия от ДВС-синдрома и ТМА, КАФС, гемолитико-уремического синдрома (ГУС), атипического гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и ТТП.

Цитокиновый шторм / Cytokine storm

COVID-19-ассоциированная коагулопатия является результатом воспалительного ответа организма на инфицирование вирусом и активацию иммунных реакций. Активация гемостаза и отложение фибрина является адаптивным механизмом на ранних стадиях инфекционного процесса, однако продолжающееся воспаление может приводить к формированию гипервоспалительного ответа благодаря цитокиновому шторму и синдрому активации макрофагов (САМ). Цитокиновый шторм представляет собой самоамплифицирующийся процесс высвобождения провоспалительных цитокинов, который является основным фактором развития ОРДС и синдрома полиорганной дисфункции при ряде состояний [31–33]. САМ – каскад провоспалительных реакций, приводящий к высокой частоте тромбозов и летального исхода при сепсисе [34, 35]. Однако точный прогресс от начальной инфекции COVID-19 до воспалительной реакции и состояния гиперкоагуляции неизвестен.

У госпитализированных пациентов с COVID-19 значительно увеличивается концентрация в крови неспецифических воспалительных биомаркеров, таких

Таблица 1. Отличия коагулопатии при COVID-19 от ДВС-синдрома, катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), тромботических микроангиопатий – гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и атипического гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП).

Table 1. Differences between coagulopathy in COVID-19 and DIC, catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), thrombotic microangiopathies – hemolytic uremic syndrome (HUS) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Признак Sign	COVID-19	ДВС-синдром DIC	КАФС CAPS	ГУС HUS	аГУС aHUS	ТТП TTP
Полиорганная недостаточность Multiple organ failure	+	+	+	+	+	+
Микротромбозы Microthrombosis	+	+	+	+	+	+
Кровотечения Bleedings	+	+	+	+	+	+/-
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	+	+++	+	++	++	+++
Активация комплемента Complement activation	+	–	+	+	+	+
Шизоциты Schizocytosis	–	+	+/-	+	+	+
Повышение концентрации Д-димера Increased D-dimer concentration	+	+	+	+	+	+
Циркуляция АФА и ВА Circulating APA and LA	+/-	–	+	–	–	+
Концентрация фибриногена Fibrinogen concentration	высокая high	низкая low	норма normal	норма normal	норма normal	норма normal

Примечание: АФА – антифосфолипидные антитела; ВА – волчаночный антикоагулянт.

Note: APA – antiphospholipid antibodies; LA – lupus anticoagulant.

как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, ферритин, а также несколько прокоагулянтных факторов, таких как фактор фон Виллебранда (vWF) и фактор VIII [26]. Кроме того, растет концентрация таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α) и интерлейкинов (англ. interleukins, IL) – IL-2R, IL-6, IL-8 и IL-10 [36, 37]. Как TNF- α , так и IL-6 повышаются в большей степени, чем при бактериальном сепсисе или гриппе [38]. Отмечена корреляция между повышенным содержанием IL-6 и повышенным фибриногеном у реанимационных пациентов [39]. Возможный вклад IL-6 в развитие гиперкоагуляции исследуется сейчас при использовании его антагонистов – тоцилизумаба и сарилумаба для снижения риска тромбоза. Также у пациентов с COVID-19 и удлинением АЧТВ выявлен волчаночный антикоагулянт (ВА) у 91 % протестированных пациентов по сравнению с контрольной группой пациентов с удлинением АЧТВ без COVID-19 (26 %) [40]. Клиническая значимость присутствия ВА пока не ясна, однако это повышает вероятность участия антифосфолипидного синдрома (АФС) в патогенезе тромбовоспаления у пациентов с COVID-19.

Патогенетические механизмы иммуноопосредованного тромбоза потенциально могут быть изучены и на примере других тяжелых инфекций. При SARS-CoV в моделях *in vitro* инфицированные мононуклеарные клетки экспрессировали высокий уровень прокоагулянтных агентов, включая фибриноген, ингибиторы сериновой протеазы (англ. serine protease inhibitors, serpins), тканевой фактор (англ. tissue factor, TF) и факторы II и X [41, 42]. Клетки также экспрессировали гены толл-подобного рецептора (англ. toll-like receptor, TLR) 9 и тромбоксансинтазы, которые способствуют активации и агрегации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции. Эти процессы могут лежать в основе повреждения эндотелия, наблюдаемого при вскрытии пациентов с COVID-19 и полиорганной дисфункцией. Также механизмы активации тромбоцитов при COVID-19 исследовались при протеомном анализе, который показал снижение плазменного фактора 4 тромбоцитов (англ. platelet factor 4, PF4) и повышение уровня бета-тромбоглобулина [43]. Возможно, что при COVID-19 имеет место сочетанное прокоагулянтное состояние, связанное с прокоагулянтными факторами и дисфункцией тромбоцитов.

При вирусной инфекции и сепсисе несколько параллельно идущих механизмов способствуют прокоагулянтной активности иммунной системы. К ним относятся активация TF, компонентов C3a и C5a системы комплемента и vWF [44, 45]. Вирусы могут активировать внешний путь коагуляции, опосредованный TF и фактором VIIa (FVIIa). Обычно комплексы TF/FVIIa образуются в месте повреждения эндотелия; однако моноциты и макрофаги могут экспрессиро-

вать TF в условиях вирусной инфекции, в основном за счет активности TNF- α и ядерного фактора капта В (англ. nuclear factor kappa B, NF- κ B) [44]. Таким образом, повышенная концентрация TNF- α при COVID-19 может указывать на тромботическую активность, обусловленную тканевым фактором, несмотря на то, что TNF- α является плеiotропным провоспалительным цитокином с множественными потенциально протромботическими побочными эффектами. Блокада TNF- α использовалась в качестве терапии сепсиса в ряде исследований, и при мета-анализе данных наблюдалось улучшение в отношении смертности во всех исследованиях [46].

Активация комплемента / Complement activation

Активация иммунитета является важной частью противовирусного иммунного ответа, запускаемого интерфероном первого типа. Именно эта активация делает ТМА звеном патогенеза тяжелых форм COVID-19 [47]. В недавних исследованиях было показано, что нуклеокапсидный белок некоторых вирусов, включая SARS-CoV-2, связывается с основной протеазой лектинового пути комплемента [48].

Активация каскада комплемента способствует привлечению и активации лейкоцитов, усилению локального высвобождения провоспалительных цитокинов – IL-1, IL-6, IL-8 и интерферона- γ , а также последующему повреждению эндотелия. Подавление активации системы комплемента способно улучшить ситуацию с гемостазом и эндотелиальной дисфункцией, что было показано на животных моделях сепсиса [45]. В легочной ткани пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19 и биоптатах кожи пациентов с COVID-19 и пурпурой присутствуют доказательства катастрофического повреждения эндотелия, сопровождаемого активацией компонентов C5b-9, C4d комплемента, и маннозо-связанная лектин-ассоциированная сериновая протеаза [49]. Для лечения COVID-19 рассматривалась возможность анти-C5-терапии экулизумабом. В одном открытом исследовании у 4 пациентов с COVID-19, получавших экулизумаб, наблюдалось снижение С-реактивного белка, все пациенты успешно вылечились от COVID-19 [50]. В отношении этой терапии необходимы дальнейшие плацебо-контролируемые исследования.

Тромбоцитопатия / Thrombocytopathy

Тромбоциты – это короткоживущие небольшие безъядерные клетки, которые, как принято считать, выполняют лишь ограниченные функции, в частности участвуют в процессах гемостаза [51]. Однако в настоящее время доказано, что тромбоциты являются более сложными объектами, обладающими фундаментальными механизмами для различных процессов, включая аутофагию [52], запрограммированную гибель

клеток [53], быстрый синтез белка *de novo* [54] и т. д. Тромбоциты взаимодействуют с другими типами клеток, включая клетки циркулирующей крови, эндотелиальные клетки и другие клетки стенки сосуда, либо напрямую, либо посредством высвобождения сигнальных медиаторов. Тромбоциты могут функционировать как субстанции, связывающие иммунную систему (за счет взаимодействий с лейкоцитами) и тромбоз (за счет активации тромбоцитов и высвобождения гемостатических и провоспалительных медиаторов) [55]. Тромбоцитопатия является характерной чертой COVID-19; она включает в себя как тромбоцитопению, так и гиперактивацию тромбоцитов, приводя к развитию гиперкоагуляции и дисфункции иммунного ответа.

Частота тромбоцитопении у пациентов с тяжелой формой COVID-19, требующей искусственной вентиляции легких или госпитализации в реанимационное отделение, достигает 35 % [56]. При этом одновременно отмечается выраженная гиперактивация тромбоцитов [56]. Активированные тромбоциты экспрессируют Р-селектин и CD40L на поверхности клетки, взаимодействуют с нейтрофилами и могут высвобождать α -гранулы и компонент С3 комплемента, а также различные цитокины, включая СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2), CCL3, CCL7, IL-1 β , IL-7, IL-8 и фактор роста гепатоцитов [57, 58]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что в ответ на вирусную инфекцию тромбоциты высвобождают IL-1 β на микрочастицах, что способствует увеличению проницаемости эндотелия [59].

Помимо высвобождения цитокинов, еще одним важным при COVID-19 фактором является привлечение нейтрофилов в сосудистую сеть [60]. Феномен связывания активированных тромбоцитов с нейтрофилами и перенос связанных с тромбоцитами нейтрофилов по эндотелию, известный как «вторичный захват», играет решающую роль в запуске иммунотромбоза [61]. Связывание активированных тромбоцитов с нейтрофилами облегчает миграцию тромбоцитов в просвет альвеол и способствует образованию отека легких, что в свою очередь может вызвать дальнейшую активацию тромбоцитов. Доказано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) способствуют прогрессированию процессов тромбовоспаления у пациентов с COVID-19.

Гипоксия, окислительный стресс и другие факторы влияют на работу митохондрий тромбоцитов, приводя к гиперактивации тромбоцитов и апоптозу [62]. Исследования показали, что многие сопутствующие заболевания, наблюдаемые у пациентов с COVID-19 (например, сахарный диабет и ожирение), связанные с окислительным стрессом, могут способствовать гиперактивности тромбоцитов и апоптозу [63]. Тромбоцитопения может развиваться как в результате снижения выработки, так и повышенного потребления тромбоцитов. На данный момент известны 3 основ-

ных механизма снижения концентрации тромбоцитов – это старение тромбоцитов (потеря сialовой кислоты), апоптоз и разрушение тромбоцитов макрофагами. Потребление тромбоцитов в растущем тромбе или апоптоз тромбоцитов могут объяснить тромбоцитопению, наблюдаемую у некоторых пациентов с COVID-19. В качестве альтернативы SARS-CoV-2-индуцированная выработка аутоантител против поверхностных антигенов тромбоцитов может вызывать повышенное разрушение тромбоцитов [64]. Антифосфолипидные антитела (АФА) также были обнаружены у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [65]. Гипоксия у пациентов с COVID-19 может прямо или косвенно способствовать развитию тромбоцитопатии. В исследовании J. Maquet с соавт. было показано, что 58 % пациентов с COVID-19 с тромбоцитопенией на момент госпитализации нуждались в кислородной поддержке по сравнению с 41 % пациентов, у которых количество тромбоцитов было в нормальных пределах на момент госпитализации [56]. ТМА, опосредованная активацией системы комплемента (компоненты C3a и C5a), также может способствовать развитию тромбоцитопатии при COVID-19 [50]. Все эти процессы способствуют нарушению регуляции функции тромбоцитов и в конечном итоге предрасполагают при COVID-19 к прогрессированию тромбовоспаления.

Вирус может напрямую влиять на тромбоциты, приводя к усилению апоптоза. Исследования показали, что SARS-CoV-2 приводит к изменению транскриптома тромбоцитов [66]. Достаточно ли тромбоциты экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на своей поверхности для проникновения SARS-CoV-2 в клетку, до конца не ясно; выявлены и другие потенциальные механизмы проникновения SARS-CoV-2 в тромбоциты, независимые от ACE2 [67]. Исследования вирусной инфекции гриппа показывают, что тромбоциты имеют множество рецепторов, необходимых для проникновения вируса, а инфицирование тромбоцитов ведет к апоптозу тромбоцитов [68]. Кроме того, учитывая, что тромбоциты обладают свойствами клеток врожденного иммунитета, проникновение вируса может происходить как часть опосредованного тромбоцитами противовирусного ответа на SARS-CoV-2. Поглощение тромбоцитами и деградация вирусов гриппа и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), которые представляют собой вирусы с одноцепочечной РНК, как и SARS-CoV-2, происходят через эндосомный путь, опосредованный TLR [55]. Проникновение SARS-CoV-2 в тромбоциты вероятно связано с аналогичным механизмом, приводящим к активации тромбоцитов [55].

Апоптоз тромбоцитов влечет за собой выделение большого количества провоспалительных и прокоагулянтных факторов. Формирование иммунных комплексов представляет собой еще один возможный механизм гиперактивации тромбоцитов и развития тром-

боцитопении при COVID-19, механизм этот может быть аналогичен гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). ГИТ включает в себя образование комплексов гепарин–PF4–антитело, которые распознают рецептор FcγR1a на поверхности тромбоцитов, вызывая активацию и клиренс тромбоцитов [69]. SARS-CoV-2 может образовывать иммунные комплексы с реактивными антителами в организме хозяина, как это наблюдается у тяжелобольных пациентов с инфекцией гриппа H1N1 [70]. Комплексы вирус гриппа–IgG могут связывать рецептор FcγR1a тромбоцитов и вызывать активацию тромбоцитов [71]. Активация тромбоцитов, индуцированная вирусом, может приводить к увеличению количества конъюгатов тромбоцитов и лейкоцитов [72], потенциально вызывая выброс NETs. Интересно, что отложения тромбоцитов–PF4 в легких были обнаружены при аутопсии пациентов с COVID-19 и коррелируют с повышенным нетозом и образованием микротромбов [60].

В связи с повышенными потерями тромбоцитов принципиальной становится адекватная работа мегакариоцитов. Вскрытия показали аномальное распределение мегакариоцитов и образование протромбоцитов в тканях пациентов с COVID-19. Исследования свидетельствуют о том, при COVID-19 происходит системное увеличение количества мегакариоцитов, при этом легкие являются участком биогенеза тромбоцитов с внутрисосудистыми и внесосудистыми резерву-

арами мегакариоцитов [73]. Способность этого потенциально компенсаторного увеличения продукции тромбоцитов поддерживать нормальное количество периферических тромбоцитов у пациентов с COVID-19 непостоянна: у некоторых пациентов развивается тромбоцитопения, а у других нет (рис. 2) [27].

Дисфункция эндотелия / Endothelial dysfunction

Функциями эндотелия является поддержание целостности сосудистой стенки, создание барьера, а также предотвращение прогрессирования воспалительных реакций путем ограничения взаимодействия воспалительного агента с иммунными клетками и тромбоцитами [74]. Эндотелиопатия (или эндотелиальная дисфункция) является важным патологическим признаком COVID-19. При помощи трансмиссионной электронной микроскопии в образцах аутопсии пациентов с COVID-19 были выявлены повреждения эндотелиальных клеток и апоптоз [9, 75]. Повреждение эндотелия играет решающую роль в стимуляции ангиогенеза. При вскрытии пациентов, умерших от COVID-19, установлен активный ангиогенез в легких, который определялся чаще, чем при инфицировании вирусом гриппа. Является ли эндотелиальная дисфункция в первую очередь результатом прямого инфицирования эндотелиальных клеток SARS-CoV-2, еще предстоит опре-

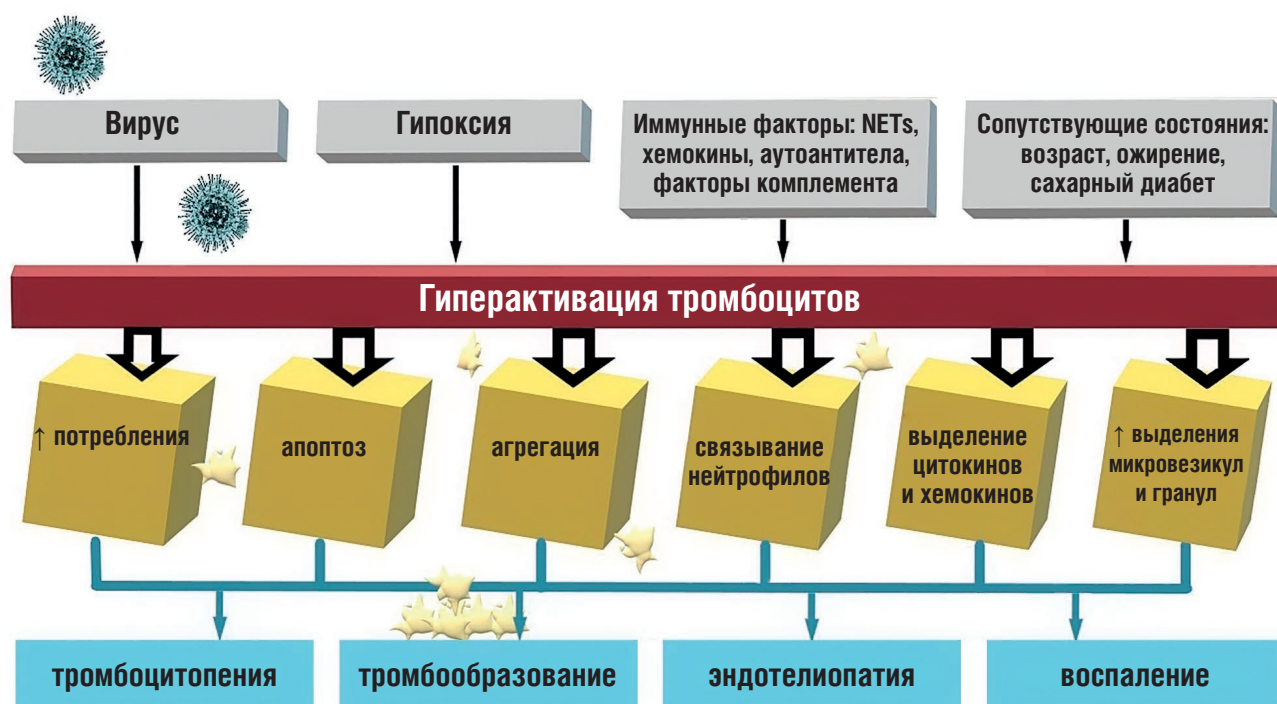


Рисунок 2. Тромбоцитопатия при COVID-19 [рисунок авторов].

Примечание: NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов.

Figure 2. Thrombocytopenia in COVID-19 [drawn by authors].

Note: NETs – neutrophil extracellular traps.

делить, но биомаркеры эндотелиальной дисфункции, такие как тромбомодулин, vWF, ангиопоэтин 2 и ингибитор активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), как было показано, повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению с группами контроля, и, по-видимому, имеют прогностическое значение, поскольку связаны с тяжелым течением заболевания [76, 77].

Эндотелиальная дисфункция, является основным фактором патофизиологии тромботических осложнений, связанных с COVID-19, включая инфаркт миокарда и инсульты. Она развивается в результате сочетания непосредственного вирусного повреждения с ответом эндотелия на воспаление, активацию иммунных реакций, выработку цитокинов, выработку комплемента [47, 49, 50].

Анализ плазмы крови у 68 пациентов, госпитализированных с COVID-19, выявил повышение концентрации различных циркулирующих маркеров эндотелиального повреждения, таких как vWF, PAI-1, растворимый тромбомодулин, ангиопоэтин 2 и фоллистатин [76, 77]. Особенно высокие уровни vWF, PAI-1 и ангиопоэтина 2 наблюдались у пациентов, которые были госпитализированы в ОИТ, причем повышенные уровни PAI-1, растворимого тромбомодулина, ангиопоэтина 2 и фоллистатина у госпитализированных пациентов с COVID-19 коррелировали с летальностью.

Возраст является основным фактором риска смерти, связанной с COVID-19: 304,9 случая смерти на 1000 случаев констатированы среди пациентов в возрасте ≥ 85 лет по сравнению с 0,3 случаев смерти на 1000 случаев среди пациентов в возрасте 5–17 лет. Возрастные изменения эндотелия могут быть одной из причин тяжелых осложнений COVID-19 [78]. НАДФН-оксидаза и митохондрии генерируют активные формы кислорода (АФК), и нарушение регуляции этих путей с возрастом может приводить к накоплению АФК [79]. В эндотелиальных клетках пожилых людей повышенные уровни АФК снижают доступность оксида азота (NO), который является вазодилатором и антиагрегантом с кардиопротекторным действием [80].

Другая функция сосудистого эндотелия – поддержание баланса между провоспалительными и противовоспалительными факторами. Хроническое воспаление связано с возрастной эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся повышенным уровнем С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, которые задействуют иммунные клетки, нарушают функцию митохондрий и нарушают клеточный энергетический метаболизм [79]. Кроме того, с возрастом увеличивается интенсивность апоптоза эндотелиальных клеток [81]. Возрастное снижение биодоступности NO вместе с усилением митохондриального окислительного стресса и хронического воспаления вызывают апоптоз эндотелиальных клеток [81].

Внеклеточные ловушки нейтрофилов / Neutrophil extracellular traps

К развитию эндотелиопатии может приводить массивная активация нейтрофилов в процессе цитокинового шторма с выбросом большого количества NETs и неуправляемым течением процессов тромбовоспаления.

Нейтрофилы привлекаются в участок воспаления в несколько этапов: активация, адгезия и экстравазация. Все это происходит при участии селектинов, хемокинов, включая Р-селектин, гликопротеин-лиганд-1 Р-селектина (англ. P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1). Р-селектин экспрессируется на поверхности активированных клеток эндотелия и тромбоцитов. В адгезии нейтрофилов участвуют также интегрин $\alpha L \beta 2$ и молекула межклеточной адгезии 1 (англ. intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) [82].

NETs представляют собой эктопированную внутриклеточную ДНК с фиксированным гранулированным материалом, исторически необходимые для инактивации инфекционных агентов (грибы, вирусы и простейшие), ограничения инфекции, особенно там, где фагоцитоз невозможен. В последнее время роль NETs все чаще признается важной в патогенезе респираторных заболеваний и не только. Внутриклеточный материал выбрасывается в процессе активации нейтрофилов – нетоза. Ранее полагали, что нетоз является терминальным событием для нейтрофилов; однако было показано, что часть нейтрофилов переживает этот процесс, становясь безъядерными, и продолжают оказывать повреждающее действие на ткани. Нетоз – это не один процесс, а множество процессов, приводящих в результате к экспульсии содержимого ядра [83]. В литературе уже описаны суицидальный, витальный и митохондриальный виды нетоза [84].

NETs, вырабатываемые в большом количестве в условиях COVID-19, способствуют развитию альвеолита, повреждению эндотелия и запуску внутрисосудистое свертывание [85, 86]. Избыточная активация нейтрофилов с выработкой NETs способствует острому повреждению ткани легких, микротромбообразованию, кровоизлияниям и легочной недостаточности. Гистоны являются белковыми компонентами NETs и обладают цитотоксическим действием. Сети хроматина в NETs разрушают альвеолярно-капиллярный барьер, приводя к повреждению эпителия, нарушению целостности сосуда и кровоизлиянию [87]. Гиперпродукция или нарушенная утилизация NETs приводит к патологическому микротромбообразованию при сепсисе [88]. Под влиянием эндогенных и экзогенных ДНКаз происходит деградация NETs и массивное высвобождение гистонов из связи с ДНК, проявляющееся тромбозами [89]. В исследованиях К. Martinod и D.D. Wagner было показано, что и артериальные и венозные тромбы содержат нейтрофилы и NETs [90]. NETs всегда присутствуют в тромбах, особенно на стадии организации.

NETs различными путями активируют прокоагулянтное звено, нарушают фибринолиз и работу антикоагулянтов [88]. ДНК NETs запускает коагуляционный каскад по внутреннему пути, так как отрицательно заряженные поверхности усиливают активацию фактора XII – инициатора этого пути [91]. ДНК NETs выступает в качестве кофактора для тромбин-зависимой активации фактора XI [92] и способствует успешному протеканию реакций внешнего пути, связанного с TF [93]. В процессе активации эндотелия и даже его гибели [94], вызванной цитотоксическим действием гистонов, происходит выделение H_2O_2 , далее стимулирующей нетоз [83]. Находящиеся в эндотелии тельца Вейбеля-Паладе подвергаются экзоцитозу совместно с vWF, который, связываясь с тромбоцитами, поддерживает тромбоз. Гистоны активируют тромбоциты через TLR2 и TLR4 [95] и усиливают тромбин-зависимую активацию тромбоцитов [96]. Гистон H4, связываясь с протромбином, способствует его аутоактивации [97]. Гистоны нарушают антитромбин-зависимую инактивацию тромбина [98], препятствуют взаимодействию тромбин–тромбомодулин [99]. Гистоны NETs запускают пути инактивации активированного протеина C (англ. activated protein C, APC) – антикоагулянта, который способен ингибировать нетоз через рецепторы, активируемые протеазами (англ. protease-activated

receptors, PARs), на нейтрофилах [100], а именно, и оксидаза и эластаза нейтрофилов способны инактивировать APC. Гистоны способны не только активировать гемостаз, но и повышать стабильность тромба. Они усиливают структурные изменения в фибрине, делая его устойчивее к фибринолизу. Активируя плазминоген в растворе, гистоны подавляют плазмин, выступая как конкурентные субстраты. Защита фибрина от действия плазминогена усиливается еще и ковалентным связыванием гистонов с фибрином, катализируемое активированной трансклутаминой, фактором свертывания XIIIa. Путем нековалентных взаимодействий происходит гистон-ассоциированная латеральная агрегация протофибрил фибрина, приводящая к утолщению нитей фибрина, что в результате ведет к затруднению процессов фибринолиза.

Плазмин представляет собой сериновую протеазу с широкой специфичностью, которая связывается с аргинином и лизином, а значит, гистоны являются кандидатами в мишени плазмينا. Конкурируя с фибрином за участки связывания с плазмином, гистоны препятствуют работе плазмينا и фибринолизу, запускаемому тканевым активатором плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, tPA). ДНК повышает формирование комплексов tPA с PAI-1 [101], снижает интенсивность синтеза плазмина из плазминогена

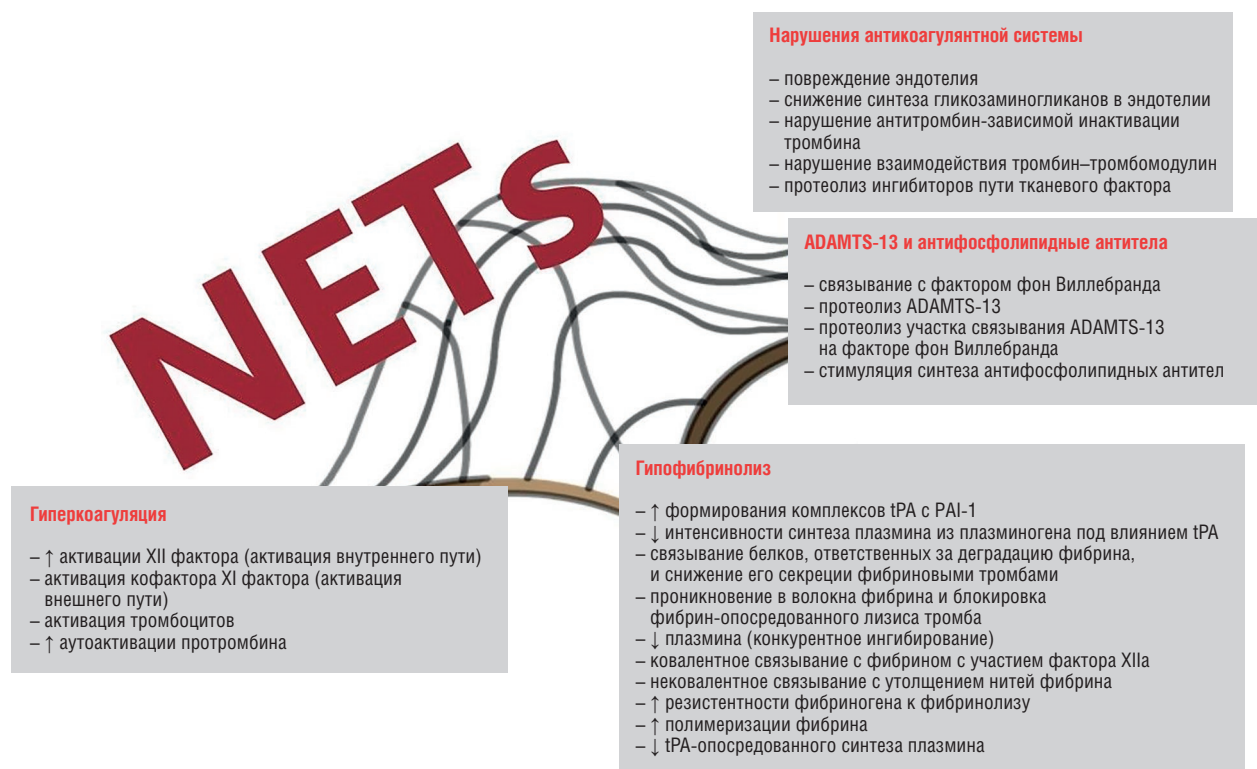


Рисунок 3. NETs и тромботический шторм [рисунок авторов].

Примечание: tPA – тканевой активатор плазминогена; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Figure 3. NETs and thrombotic storm [drawn by authors].

Note: tPA – tissue plasminogen activator; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1.

под действием tPA на поверхности тромба [98], связывает белки, ответственные за деградацию фибрина, и уменьшает их выделение фибриновыми тромбами [102], а также проникает в нити фибрина и блокирует плазмин-опосредованный лизис тромба. NETs приводят к снижению активности металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Как внеклеточная ДНК, так и гистоны NETs способны связываться с vWF, приводя к еще большему привлечению в очаг новых нейтрофилов, усиливая провоспалительный эффект. Плазменный гликопротеин фактора фон Виллебранда обеспечивает доставку тромбоцитов в места повреждения сосудистой стенки и способствует их последующей активации и агрегации [103]. Сверхбольшие мультимеры vWF (UL-vWF), высвобождаемые из эндотелиальных клеток, могут спонтанно активировать циркулирующие тромбоциты и другие клетки крови, способствуя развитию тромбоза [104]. Металлопротеиназа ADAMTS-13 специфически расщепляет мультимер в участках Tyr1605–Met1606 в домене A2, тем самым регулируя размер и активность мультимеров vWF и предотвращая образование тромба (рис. 3) [105].

Синдром активации макрофагов и гиперферритинемия / Macrophage Activation Syndrome and Hyperferritinemia

CAM может сопутствовать цитокиновому шторму и состоянию гиперкоагуляции, наблюдаемым при COVID-19. CAM развивается в случае, когда активированные антигенпрезентирующие клетки не могут быть лизированы CD8 Т-клетками или естественными киллерами (англ. natural killer cells, NK cells) [35]. После старта воспалительного ответа повышенный уровень IL-6 снижает цитолитическую функцию NK-клеток. Результатом является продолжительное взаимодействие между иммунными клетками, что усиливает цитокиновый шторм, гемофагоцитоз и полиорганную дисфункцию. Два биомаркера COVID-19 могут отражать развитие CAM. Первым является IL-6, концентрация которого повышается до цифр, более высоких, чем при других вирусных заболеваниях. Вторым биомаркером CAM является ферритин, концентрация которого при COVID-19 также растет. В двух сравнительных исследованиях у 653 пациентов с COVID-19 с тяжелым и не тяжелым COVID-19 был выявлен более высокий уровень ферритина в плазме крови на 408 нг/мл (95 % ДИ = 311–505 нг/мл) у пациентов с тяжелым течением; у выживших по сравнению с погибшими пациентами уровень ферритина был на 760 нг/мл выше (95 % ДИ = 561–959 нг/мл) [37]. Таким образом, выявление повышенных концентраций биомаркеров CAM при тяжелой форме COVID-19 свидетельствует о возможном участии CAM в провоспалительном, протромботическом состояниях и синдроме гиперферритинемии [106].

Гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы / Hyperactivation of the renin-angiotensin system

Инфицирование SARS-CoV-2 происходит путем связывания вируса с ACE2 аналогично SARS-CoV [107]. ACE2 – это мембраносвязанный белок, представленный в различных органах и тканях, включая легкие, тонкий кишечник, сердце, мозг, жировую ткань и эндотелий [108]. Особенно хорошо он представлен в легких, сердце, артериях и венах [109]. Ангиотензиноген превращается в ангиотензин (англ. angiotensin, Ang) I под действием ренина, Ang I превращается в Ang II под действием ACE, и Ang II способствует сужению сосудов, а также провоспалительным и протромботическим эффектам путем воздействия на рецептор ангиотензина II типа I (AT1R) и рецептор ангиотензина II типа IV (AT4R) [110]. ACE2 снижает активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с помощью двух механизмов. Во-первых, ACE2 приводит к деградации Ang I и Ang II, истощая субстрат, доступный для активации AT1R через классический каскад РАС. Во-вторых, Ang II непосредственно расщепляется до Ang, который представляет собой вазоактивный пептид, обладающий сосудорасширяющим и противовоспалительным действием через рецептор CAM.

SARS-CoV-2 использует ACE2 для проникновения в клетку после взаимодействия с сериновой протеазой TMPRSS2, активирующей вирусный шиповой белок (англ. spike protein) [67]. В результате этого, возможно, подавляется легочная экспрессия мембраносвязанного ACE2. Подавление ACE2 смещает баланс в сторону провоспалительных и протромботических эффектов, опосредованных Ang II и AT1R. Это потенциально может реализовываться увеличением местного или циркулирующего отношения Ang II к Ang или абсолютного уровня Ang II. Y. Liu с соавт. отметили повышенную концентрацию Ang II в плазме крови пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [111].

Ангиотензин II обладает несколькими провоспалительными и протромботическими эффектами, которые могут усиливаться на фоне COVID-19. Тромбоз в системе микроциркуляции был продемонстрирован на моделях мышей, которым вводили Ang II [112]. Ang II участвует в патогенезе эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса [113]. Активация AT1R с помощью Ang II усиливает активацию тромбоцитов и нарушает фибринолиз [114]. Ang II также увеличивает экспрессию тканевого фактора, который запускает внешний путь коагуляции, а также PAI-1, который является основным эндогенным ингибитором tPA и урокиназы [115].

У большинства пациентов, госпитализированных в ОИТ с COVID-19, выявлен гипофибринолиз [116]. PAI-1 как основной ингибитор активации плазминогена на фоне повышенных концентраций при COVID-19 приводит к выраженным нарушениям процессов фи-

бринолиза. Повышение уровня IL-6 также связано с увеличением PAI-1 [117]. Повышенная экспрессия PAI-1 приводит к усилению легочного фиброза, опосредованного трансформирующим фактором роста- β [118]. PAI-1 экспрессируется в различных тканях, включая жировую ткань [119], что указывает на возможную связь между ожирением и смертью при COVID-19, особенно у более молодых пациентов без других сопутствующих заболеваний.

Антифосфолипидные антитела / Antiphospholipid antibodies

В ряде исследований у пациентов с COVID-19 выявлена циркуляция АФА [120]. Лабораторное подтверждение АФС путем определения АФА, ВА, антикардиолипидных антител и анти- β_2 -гликопротеина 1 зачастую сопутствует как артериальному, так и венозному тромбозу. Описаны клинические случаи трех пациентов с COVID-19 и множественными инфарктами головного мозга на фоне выявленных АФА [65]. Высокая частота определения АФА была отмечена у пациентов с COVID-19 и удлинением АЧТВ [16, 121]. В другом исследовании процент пациентов с положительным результатом на ВА был значительно выше среди пациентов с COVID-19, чем среди пациентов без COVID-19 [122]. АФА, взаимодействуя с эндотелием, тромбоцитами и факторами комплемента, способствуют развитию тромбоза [123–126]. АФА часто выявляют при вирусных инфекциях, их присутствие может носить временный характер и не всегда подразумевает повышенный риск тромбоза [127]. На фоне антикоагулянтной терапии также может быть ложноположительным тест на ВА [128].

Стратегии противотромботической терапии / Anti-thrombotic therapeutic strategies

Текущие рекомендации указывают на необходимость профилактики тромбозов у всех госпитализированных пациентов при отсутствии противопоказаний в связи с риском кровотечения.

Учитывая высокий риск кровотечений при фибринолитической терапии, ее применение при тяжелой форме COVID-19 не оправдано.

Заключение / Conclusion

Макро- и микротромбозы часто осложняют течение COVID-19, значительно влияя на смертность.

Одновременно несколько тромбогенных механизмов потенциально могут быть вовлечены в тромбоз при COVID-19: цитокиновый шторм, антифосфолипидный синдром, катастрофический его вариант, синдром активации макрофагов, массивный нетоз, активация системы комплемента, нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы, гипосфиринолиз, тромботическая микроангиопатия, синдром диссеминированного микрососудистого свертывания крови и др.

Генетическая предрасположенность к тромбозам может стать значительным фактором повышенного риска тромботических осложнений, включая летальные исходы у больных с COVID-19.

Особенностью тромбофилии при COVID-19 является плохо контролируемое воспаление и сверхактивация системы свертывания крови, что дало основание рассматривать тяжелые формы COVID-19 как патогенетический механизм тромбовоспаления, цитокинового и тромботического шторма.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.08.2021.	Received: 26.08.2021.
Принята к печати: 17.09.2021. Опубликована онлайн: 20.09.2021.	Accepted: 17.09.2021. Published online: 20.09.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
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 / References:

1. 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>.
2. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–77. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
3. Vulliamy P., Jacob S., Davenport R.A. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;189:1053–4. <https://doi.org/10.1111/bjh.16760>.
4. Xu X., Chang X., Pan H. et al. Pathological changes of the spleen in ten

- patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(6):576–82. [Article in Chinese]. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278>.
5. Klok F., Kruij M., van der Meer N. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
6. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995–2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
7. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
8. Poissy J., Goutay J., Caplan M. et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
9. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8. <https://doi.org/10.1016/10.1056/NEJMoa2015432>.
10. Li Y., Li H., Zhu S. et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287–99. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.014>.
11. Polat V., Bostanci G.I. Sudden death due to acute pulmonary embolism in a young woman with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):239–41. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02132-5>.
12. Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–24. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
13. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
14. Zhou B., She J., Wang Y., Ma X. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):229–32. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02084-w>.
15. Griffin D.O., Jensen A., Khan M. et al. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e11–e13. <https://doi.org/10.1111/bjh.16792>.
16. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–98. <https://doi.org/10.1007/10.1007/s00134-020-06062-x>.
17. Hughes C., Nichols T., Pike M. et al. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691. https://doi.org/10.12890/2020_001691.
18. Zhang Y., Cao W., Xiao M. et al. Clinical and coagulation characteristics in 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0):E006. [Article in Chinese]. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006>. [Online ahead of print].
19. Fernandez-Nieto D., Jimenez-Cauhe J., Suarez-Valle A. et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1):e61–e63. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>.
20. Cordoro K.M., Reynolds S.D., Wattier R., McCalmont T.H. Clustered cases of acral pernio: clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):419–23. <https://doi.org/10.1111/pde.14227>.
21. Müller M.C., Meijers J.C., Vroom M.B., Juffermans N.P. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014;18:1–11. 18(1):R30. <https://doi.org/10.1186/cc13721>.
22. Wada H. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1–2):13–21. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.02.015>.
23. Iba T., Levy J.H., Raj A., Warkentin T.E. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. <https://doi.org/10.3390/jcm8050728>.
24. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581–9. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0474-5>.
25. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
26. Cipolloni L., Sessa F., Bertozzi G. et al. Preliminary post-mortem COVID-19 evidence of endothelial injury and factor VIII hyperexpression. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):575. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080575>.
27. 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>.
28. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S. et al. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? *Crit Care Med*. 2016;44(4):764–72. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001520>.
29. Pavoni V., Ganesello L., Pazzi M. et al. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):281–6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7>.
30. Fish R.J., Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):419–26. <https://doi.org/10.1160/TH12-04-0273>.
31. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517–28. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>.
32. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
33. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M. et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2021;45:100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
34. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>.
35. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.
36. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
37. Henry B.M., De Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–8. <https://doi.org/10.1515/ccim-2020-0369>.
38. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992–1000.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.
39. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–51. <https://doi.org/10.1111/jth.14854>.
40. Bowles L., Platon S., Yartey N. et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(3):288–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
41. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
42. Ng L.F., Hibberd M.L., Ooi E.-E. et al. A human in vitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS coronavirus infection. *BMC Infect Dis*. 2004;4:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-4-34>.
43. Poon T.C., Pang R.T., Chan K.A. et al. Proteomic analysis reveals platelet factor 4 and beta-thromboglobulin as prognostic markers in severe acute respiratory syndrome. *Electrophoresis*. 2012;33(12):1894–900. <https://doi.org/10.1002/elps.201200002>.
44. Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:1060–81. <https://doi.org/10.2741/4633>.
45. Lupu F., Keshari R.S., Lambris J.D., Coggeshall K.M. Crosstalk between

- the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 1(01):S28–S31. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.014>.
46. Qiu P., Cui X., Sun J. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2419–29. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182982add>.
 47. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M. et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343–4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>.
 48. Gao T., Hu M., Zhang X. et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv.* June 18, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>.
 49. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
 50. Campbell C.M., Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19-related systemic thrombosis? *Circulation.* 2020;141(22):1739–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419>.
 51. Leslie M. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science.* 2010;328(5978):562–4. <https://doi.org/10.1126/science.328.5978.562>.
 52. Ouseph M.M., Huang Y., Banerjee M. et al. Autophagy is induced upon platelet activation and is essential for hemostasis and thrombosis. *Blood.* 2015;126(10):1224–33. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-598722>.
 53. Mason K.D., Carpinelli M.R., Fletcher J.I. et al. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell.* 2007;128(6):1173–86. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.037>.
 54. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis. *J Cell Biol.* 2001;154(3):485–90. <https://doi.org/10.1083/jcb.200105058>.
 55. Koupenova M., Freedman J.E. Platelets and immunity: going viral. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(7):1605–7. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314620>.
 56. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A. et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(5):e276–e279. <https://doi.org/10.1111/bjh.16950>.
 57. Fitch-Tewfik J., Flaumenhaft R. Platelet granule exocytosis: a comparison with chromaffin cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:77. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00077>.
 58. Sut C., Tariket S., Aubron C. et al. The non-hemostatic aspects of transfused platelets. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:42. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00042>.
 59. Hottz E.D., Lopes J.F., Freitas C. et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood.* 2013;122(20):3405–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-504449>.
 60. 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;136(10):1169–79. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>.
 61. Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 2007;21(2):99–111. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.06.001>.
 62. Melchinger H., Jain K., Tyagi T., Hwa J. Role of platelet mitochondria: life in a nucleus-free zone. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:153. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00153>.
 63. Tang W.H., Stitham J., Jin Y. et al. Aldose reductase – mediated phosphorylation of p53 leads to mitochondrial dysfunction and damage in diabetic platelets. *Circulation.* 2014;129(15):1598–609. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005224>.
 64. Zulfiqar A.-A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andr s E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>.
 65. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc200757>.
 66. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1317–29. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>.
 67. 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.2020.02.05>.
 68. Gomez-Casado C., Villase or A., Rodr guez-Nogales A. et al. Understanding platelets in infectious and allergic lung diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1730. <https://doi.org/10.3390/ijms20071730>.
 69. Perdomo J., Leung H.H., Ahmadi Z. et al. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2019;10(1):1322. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09160-7>.
 70. Monsalvo A.C., Bataille J.P., Lopez M.F. et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes. *Nat Med.* 2011;17(2):195–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2262>.
 71. Boilard E., Par  G., Rousseau M. et al. Influenza virus H1N1 activates platelets through Fc RIIA signaling and thrombin generation. *Blood.* 2014;123(18):2854–63. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515536>.
 72. Flaujac C., Boukour S., Cramer-Bord  E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(4):545–56. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0209-x>.
 73. Lefran ois E., Looney M.R. Platelet biogenesis in the lung circulation. *Physiology (Bethesda).* 2019;34(6):392–401. <https://doi.org/10.1152/physiol.00017.2019>.
 74. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389–91. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.
 75. O'Sullivan J.M., McGonagle D., Ward S.E. et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e553–e555. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5).
 76. 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).
 77. Meizlish M.L., Pine A.B., Goshua G. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.06.29.20140376. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.20140376>. Preprint.
 78. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
 79. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T. et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):555–65. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0030-z>.
 80. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1149–60. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00994-x](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00994-x).
 81. Cs s r A., Ungvari Z., K  ler A. et al. Proinflammatory phenotype of coronary arteries promotes endothelial apoptosis in aging. *Physiol Genomics.* 2004;17(1):21–30. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2003>.
 82. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.L., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(9):678–89. <https://doi.org/10.1038/nri2156>.
 83. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231–41. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.
 84. Kenny E.F., Herzog A., Kr  ger R. et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife.* 2017;6:e24437. <https://doi.org/10.7554/eLife.24437>.
 85. Ivan F.X., Rajapakse J.C., Welsch R.E. et al. Differential pulmonary transcriptomic profiles in murine lungs infected with low and highly virulent influenza H3N2 viruses reveal dysregulation of TREM1 signaling, cytokines, and chemokines. *Funct Integr Genomics.* 2012;12(1):105–17. <https://doi.org/10.1007/s10142-011-0247-y>.
 86. Ashar H.K., Mueller N.C., Rudd J.M. et al. The role of extracellular histones in influenza virus pathogenesis. *Am J Pathol.* 2018;188(1):135–48. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.09.014>.
 87. Kobasa D., Jones S.M., Shinya K. et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007;445(7125):319–23. <https://doi.org/10.1038/nature05495>.
 88. Gould T., Lysov Z., Liaw P. Extracellular DNA and histones: double-edged

- swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl 1):S82–91. <https://doi.org/10.1111/jth.12977>.
89. Jimenez-Alcazar M., Napirei M., Panda R. et al. Impaired DNase1-mediated degradation of neutrophil extracellular traps is associated with acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):732–42. <https://doi.org/10.1111/jth.12796>.
90. Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014;123(18):2768–76. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646>.
91. Naudin C., Burillo E., Blankenberg S. et al. Factor XII contact activation. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(8):814–26. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1598003>.
92. Vu T.T., Leslie B.A., Stafford A.R. et al. Histidine-rich glycoprotein binds DNA and RNA and attenuates their capacity to activate the intrinsic coagulation pathway. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):89–98. <https://doi.org/10.1160/TH15-04-033>.
93. Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B. et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(8):1021–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-722298>.
94. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One.* 2012;7(2):e32366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032366>.
95. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H. et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011;118(7):1952–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-343061>.
96. Carestia A., Rivadeneyra L., Romaniuk M.A. et al. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation. *Thromb Haemost.* 2013;110(5):1035–45. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0174>.
97. Barranco-Medina S., Pozzi N., Vogt A.D., Di Cera E. Histone H4 promotes prothrombin autoactivation. *J Biol Chem.* 2013;288(50):35749–57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.509786>.
98. Varjú I., Longstaff C., Szabó L. et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1289–98. <https://doi.org/10.1160/TH14-08-0669>.
99. Ammollo C.T., Semeraro F., Xu J. et al. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost.* 2011;9(9):1795–803. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x>.
100. Healy L.D., Puy C., Fernández J.A. et al. Activated protein C inhibits neutrophil extracellular trap formation in vitro and activation in vivo. *J Biol Chem.* 2017;292(21):8616–29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.768309>.
101. Komissarov A.A., Florova G., Idell S. Effects of extracellular DNA on plasminogen activation and fibrinolysis. *J Biol Chem.* 2011;286(49):41949–62. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.301218>.
102. Longstaff C., Varjú I., Sótóny P. et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem.* 2013;288(10):6946–56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.404301>.
103. Löf A., Müller J.P., Brehm M.A. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *J Cell Physiol.* 2018;233(2):799–810. <https://doi.org/10.1002/jcp.25887>.
104. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv.* 2019;3(7):957–68. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030122>.
105. South K., Lane D.A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):6–18. <https://doi.org/10.1111/jth.13898>.
106. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>.
107. Kuhn J., Li W., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(21):2738–43. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4242-5>.
108. Li M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
109. Hamming I., Timens W., Bultuis M. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
110. Patel V.B., Zhong J.-C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1–7 axis of the renin–angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307708>.
111. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–74. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
112. Nadar S., Lip G.Y. The prothrombotic state in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *Curr Pharm Des.* 2003;9(21):1715–32. <https://doi.org/10.2174/1381612033454559>.
113. Brown N.J., Vaughan D.E. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med.* 2000;45:419–29.
114. Giacomelli E., Dorigo W., Fargion A. et al. Acute thrombosis of an aortic prosthetic graft in a patient with severe COVID-19-related pneumonia. *Ann Vasc Surg.* 2020;66:8–10. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.04.040>.
115. Sun T., Ghosh A.K., Eren M. et al. PAI-1 contributes to homocysteine-induced cellular senescence. *Cell Signal.* 2019;64:109394. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109394>.
116. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231(2):193–203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.
117. Bouwman J., Diepersloot R., Visseren F. Intracellular infections enhance interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor 1 production by cocultivated human adipocytes and THP-1 monocytes. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(8):1222–7. <https://doi.org/10.1128/CLVI.00166-09>.
118. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.-G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *J Biol Chem.* 2008;283(6):3272–80. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708033200>.
119. Lundgren C.H., Brown S.L., Nordt T.K. et al. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes: a potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation.* 1996;93(1):106–10. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.1.106>.
120. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>.
121. Bowles L., Platten S., Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(3):288–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
122. Harzallah I., Debliguis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):2064–5. <https://doi.org/10.1111/jth.14867>.
123. Proulle V., Furie R.A., Merrill-Skoloff G. et al. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS. *Blood.* 2014;124(4):611–22. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554980>.
124. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(11):1033–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1112830>.
125. Sacharidou A., Chambliss K.L., Ulrich V. et al. Antiphospholipid antibodies induce thrombosis by PP2A activation via apoER2-Dab2-SHC1 complex formation in endothelium. *Blood.* 2018;131(19):2097–110. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814681>.
126. Chaturvedi S., Braunstein E.M., Yuan X. et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239–51. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003863>.
127. Uthman I.W., Gharavi A.E. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):256–63. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.28303>.
128. Lakos G. Interference in antiphospholipid antibody assays. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(4):353–9. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304714>.

Сведения об авторах:

Макария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

Слуханчук Екатерина Викторовна – 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; врач акушер-гинеколог отделения абдоминальной хирургии и онкологии 2, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

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.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ООО «Лечебный Центр», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

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>.

Акиншина Светлана Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, гематолог, ООО «Медицинский женский центр», Москва, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1388-5827>.

Макария Наталия Александровна – 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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии; врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

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, университет Монпелье, Монпелье, Франция. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (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.

Ай Цихан – д.м.н., профессор, клиническое подразделение гематологии и гемостазиологии, медицинское отделение I, Венский университет, Вена, Австрия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Грандоне Эльвира – 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; руководитель отделения тромбозов и гемостаза исследовательского центра «Casa Solievo della Sofferenza», Сан-Джованни-Ротондо, Италия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>. Scopus Author ID: 7006391091. Researcher ID: M-1127-2019.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, 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.

Ekaterina V. Slukhanchuk – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Department of Abdominal Surgery and Oncology 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: beloborodova@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>.

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.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Gynecology, «Medical Center» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

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>.

Svetlana V. Akinshina – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Hematologist, «Medical Centre for Women» LLC, Moscow, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1388-5827>.

Nataliya A. Makatsariya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3843>. Researcher ID: F-8406-2017.

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; University of Montpellier, Montpellier, France. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Ismail Elalami – 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.

Cihan Ay – MD, PhD, Professor, Department of Medicine I, Clinical Division of Haematology and Haemostaseology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>. Scopus Author ID: 55356863800.

Elvira Grandone – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of the Department of Thrombosis and Hemostasis, Research Center «Casa Solievo della Sofferenza», San Giovanni Rotondo, Italia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>. Scopus Author ID: 7006391091. Researcher ID: M-1127-2019.