

УДК 616-005.3  
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98

Н. Н. ПЕТРИЩЕВ<sup>1</sup>, О. В. ХАЛЕПО<sup>2</sup>, Ю. А. ВАВИЛЕНКОВА<sup>2</sup>,  
Т. Д. ВЛАСОВ<sup>1</sup>

## COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы)

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия  
214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28  
E-mail: lazmed@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.06.20; принята к печати 31.07.20

### Резюме

Обзор посвящен вопросам патогенеза заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, внедрение которого в клетки человека опосредовано ангиотензин-превращающим ферментом-2 и рядом других клеточных рецепторов, что вызывает дисбаланс в ренин-ангиотензиновой системе, вазоконстрикцию и провоспалительный эффект. Ангиотензин-превращающий фермент-2 представлен на клетках альвеолярного эпителия, что определяет поражение дыхательной системы, повреждение эндотелия сосудов легких, способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома и является важнейшим звеном патогенеза их повреждения при COVID-19. Экспрессия ангиотензин-превращающего фермента-2 на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 способствует вовлечению сердечно-сосудистой системы в системное повреждение, а развитие «эндотелиита», чему способствует и гиперцитокинемия, приводит к основным проявлениям заболевания и системному нарушению микроциркуляции в различных органах, исследование состояния которой имеет прогностическое значение и определяет подходы к патогенетической терапии, особенно у критических пациентов. Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19, во многом определяет и нарушения системы гемостаза. Предпосылки интенсивной адгезии тромбоцитов к эндотелию, их агрегации и образованию тромбоцитарных тромбов, которые выявляются у больных, умерших от COVID-19, нарушение функциональной активности системы фибринолиза могут определяться активацией эндотелия, а сохранение антикоагулянтной активности крови отличает коагулопатию у таких больных от типичного ДВС-синдрома. Мониторинг состояния системы гемостаза при COVID-19 важен для оценки тяжести и прогноза заболевания, своевременной коррекции выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** вирус SARS-CoV-2, патогенез повреждения COVID-19, ангиотензин-превращающий фермент-2, ренин-ангиотензиновая система, дисфункция эндотелия, микроциркуляция, система гемостаза

**Для цитирования:** Петрищев Н. Н., Халепо О. В., Вавиленкова Ю. А., Власов Т. Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):90–98. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.

UDC 616-005.3  
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98

N. N. PETRISHCHEV<sup>1</sup>, O. V. KHALEPO<sup>2</sup>, Y. A. VAVILENKOVA<sup>2</sup>,  
T. D. VLASOV

## COVID-19 and vascular disorders (literature review)

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia  
6-8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>2</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia  
28, Krupskoy str., Smolensk, Russia, 214019  
E-mail: lazmed@yandex.ru

Received 29.06.20; accepted 31.07.20

### Summary

The review describes pathogenesis of the disease caused by the new SARS-CoV-2 virus. It infects the human cells by linking angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and a number of other receptors. The virus imbalances the renin-angiotensin system, results to vasoconstriction and acts like pro-inflammatory agent. ACE2 is exposed on the alveolar epithelium cell surface. It is the main gates for virus entering and damaging of the respiratory system resulted in an acute respiratory distress syndrome. The injuring of the pulmonary vessel endothelium is the most important part of the COVID-19 pathogenesis. ACE2 of the endothelial and smooth muscle cell surface upon the SARS-CoV-2 infection facilitates the injury of cardiovascular system. The development of endotheliitis induced by «cytokine storm» leads to the main signs of the disease and the multiple

disorder of the microcirculation. The investigation of that condition has a prognostic value and determines the treatment especially in critically ill patients. Systemic endothelial dysfunction upon the COVID-19 largely triggers the hemostasis disorders. High activity of platelets adhesion and aggregation, blood coagulation in died COVID-19 patients, disorder of fibrinolysis system functional activity could be induced by the endothelium activation. The unchanged anticoagulation blood activity in the COVID-19 patients distinguishes them from the patients with disseminated intravascular coagulation. Monitoring of the hemostasis system in COVID-19 is important for the disease severity assess and its prognosis, for just-in-time correction of detected deviations.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, pathogenesis of COVID-19 injury, angiotensin-converting enzyme-2, renin-angiotensin system, endothelial dysfunction, microcirculation, hemostasis system

**For citation:** Petrishchev N. N., Khalepo O. V., Vavilenkova Y. A., Vlasov T. D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(3):90–98. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.

### SARS-CoV-2 и его рецепторы на клетках сосудов

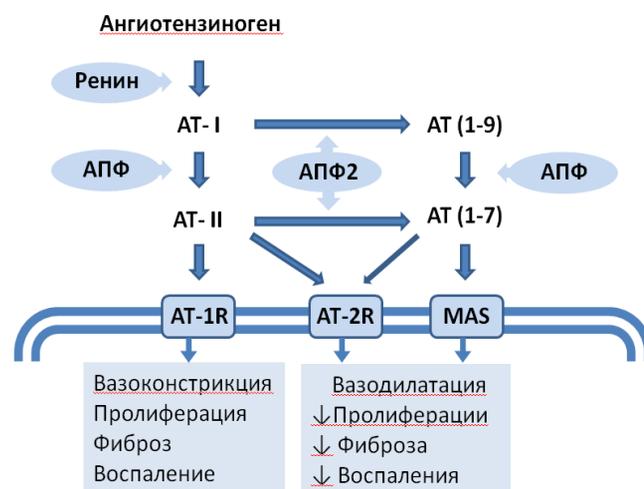
Патогенез заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, во многом объясняется входными воротами этого вируса и последствиями его внедрения в клетки. В настоящее время обсуждается возможность нескольких мембранных белков для внедрения вируса. Было высказано предположение о том, что внедрение SARS-CoV-2 в клетки человека опосредовано ангиотензин-превращающим ферментом-2 (АПФ2). АПФ2 – особый фермент ренин-ангиотензиновой системы. Его активное изучение началось после 2002 г. на фоне исследований, связанных с эпидемией, вызванной другой коронавирусной инфекцией – SARS-CoV – возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома (атипичной пневмонии). Для вируса SARS-CoV-2 этот белок также является входными воротами [1]. Математическое моделирование рецептор-связывающего домена SARS-CoV-2 показало, что его аффинность к АПФ2 в 10–20 сильнее, чем SARS-CoV, что может иметь большое значение в распространении инфекции от человека к человеку [2].

АПФ2 входит в ренин-ангиотензиновую систему (РАС), являясь частью сбалансированного механизма ее регуляции для уменьшения действия ангиотензина-II. Хорошо известно, что АТ-II через первый тип рецепторов вызывает вазоконстрикцию, провоспалительное действие, стимуляцию пролиферации и некоторые другие эффекты. Посредством воздействия на рецепторы 2-го типа ангиотензин-II ограничивает вазоконстрикцию и другие эффекты активации рецепторов 1-го типа, но не менее важное значение имеет и механизм, реализуемый через АПФ2. АПФ2 имеет структуру, на 42 % сходную с АПФ1 [3], и превращает АТ-II в ангиотензин (1–7), обладающий собственной активностью посредством взаимодействия с Mas-рецептором, что приводит к эффектам, противоположным основному действию АТ-II (рисунок). Более того, АТ(1–7) способен связываться с ангиотензиновыми рецепторами 2-го типа, хотя и в 5 раз слабее, чем АТ-II [4]. АПФ2 также способен превращать и АТ-I в неактивный метаболит АТ(1–9). Поэтому АПФ2 рассматривается как один из важных компонентов регуляции РАС.

SARS-CoV-2 внедряется в клетку через АПФ2 и угнетает активность этого фермента, вызывая таким образом дисбаланс в работе РАС в сторону вазоконстрикции, провоспалительного эффекта и других проявлений, связанных с основным действием АТ-II.

Предполагается, что мутации в гене АПФ2 могут как увеличивать, так и уменьшать вероятность инфицирования SARS-CoV-2 и влиять на тяжесть течения заболевания [5].

В самом начале возникновения заболеваемости COVID-19 вопрос о применении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, был дискуссионным. Некоторые авторы высказывали опасения относительно применения антагонистов (блокаторов) рецепторов к АТ-II (БАР) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), что, по их мнению, увеличивало риск заболеваемости и возникновения более тяжелых случаев течения заболевания. Эти опасения были связаны со следующим: было установлено, что группами риска для COVID-19 являются пациенты с коморбидной патологией, такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, цереброваскулярная патология, ишемическая болезнь сердца и другие заболевания. Ранее было показано, что лечение некоторыми препаратами из групп ИАПФ и БАР повышает экспрессию АПФ2 [6]. Кроме того, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наличие коморбидной патологии сопровождалось более высоким уровнем экспрессии АПФ2 в легких, чем у тех, кто исходно не имел фоновых заболеваний [7]. Большая часть этих пациентов постоянно получают



Основные компоненты ренин-ангиотензиновой системы:  
 АТ – ангиотензин; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;  
 АТ-1R – ангиотензиновый рецептор 1-го типа; АТ-2R –  
 ангиотензиновый рецептор 2-го типа; MAS – рецептор для АТ(1–7)

The main components of the renin-angiotensin system: AT – angiotensin; АПФ – angiotensin converting enzyme; AT-1R – angiotensin receptor type 1; MAS – receptor for angiotensin (1–7)

терапию ИАПФ или БАР, в связи с чем первое время отмечалась настороженность к этим препаратам, поскольку, гипотетически, они могли быть связанными с повышением содержания АПФ2 в крови. А поскольку именно АПФ2 является основным рецептором – входными воротами для вируса, то предполагалось возможное участие этих препаратов в повышении риска заболевания и тяжелого течения COVID-19. Позднее было проведено несколько исследований, показавших отсутствие повышенного риска для тех, кто принимает ИАПФ и БАР [8].

В значительной степени проявления COVID-19 связаны с дисфункцией органов и тканей, клетки которых поражаются вирусом, что, в свою очередь, напрямую зависит от входных ворот для вируса – присутствия АПФ2 на их мембране. Ангиотензин-превращающий фермент-2 представлен на клетках альвеолярного эпителия, особенно на альвеолоцитах 2-го типа. Кроме того, АПФ2 экспрессируется в бронхах (клетки Клара), на кардиомиоцитах, на клетках эпителия слизистой оболочки носа, ротовой полости, носоглотки, эпителия желудка, тонкой кишки, толстой кишки, на клетках эпидермиса (базальный слой), эпителия почек и даже на клетках некоторых структур мозга. А с учетом того, что АПФ2 имеется на эндотелии, его экспрессия отмечается в большинстве органов [9–12].

АПФ2 не единственный белок клеточной мембраны, необходимый для внедрения вируса. Возможно и участие других рецепторов (белков) клеточной мембраны. Так, в работе M. Hoffmann et al. [13] показано, что сериновая протеаза TMPRSS2, представленная на мембране клеток, выступает в качестве корцептора для вируса. Этот фермент расщепляет спайковый белок SARS-CoV-2, облегчая проникновение в клетку и активацию вируса, и этот процесс можно затормозить применением ингибитора TMPRSS2. В связи с такой особенностью проникновения вируса в клетку в литературе обсуждаются и механизмы большего риска заражения и тяжелых форм течения COVID-19 у лиц мужского пола [14]. Помимо таких гендерных различий, как сопутствующие заболевания и образ жизни, обсуждается механизм, связанный с тем, что экспрессия TMPRSS2 регулируется андрогенами [15]. Однако вопрос о регуляции экспрессии TMPRSS2 вне гормон-зависимых тканей, например, в легких, не подтверждается в экспериментальных исследованиях, поэтому остается открытым [16].

В литературе обсуждаются и другие клеточные рецепторы для SARS-CoV-2. Так, наряду с АПФ2, способностью соединяться со спайковым белком вируса обладает внеклеточная матриксная металлопротеиназа CD147, также известная как базигин [17]. Кроме того, возможным рецептором для вируса SARS-CoV-2 рассматривается дипептидил пептидаза 4 (ДПП4, CD26), поскольку этот белок является входными воротами для некоторых других коронавирусов [18]. Показано, что экспрессия ДПП4 и экспрессия АПФ2 коррелируют, что также не позволяет исключить участие ДПП4 в проникновении в клетку SARS-CoV-2 [19]. Однако основным рецептором для вируса рассматривается ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ2).

### **Повреждение эндотелия и нарушение микроциркуляции**

Присутствие на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов АПФ2 – причина вовлечения сердечно-сосудистой системы в системное повреждение, которое отмечается почти у всех больных с COVID-19.

Эндотелий – одна из тканей, вовлекаемых в поражение вирусом SARS-CoV-2, в связи с чем в отдельных работах даже употребляют термин «эндотелиит» [20]. При этом возникает выраженная дисфункция эндотелия, связанная с внедрением вируса в клетки. Это сопровождается повреждением эндотелия, эндотелиальной дисфункцией, а также периваскулярным воспалением, которое усиливает повреждение эндотелия [21].

Несмотря на большую плотность экспрессии АПФ2 на эндотелиальных клетках, есть данные об органических особенностях распределения белка АПФ2 на эндотелии. В настоящее время имеется единственная работа, в которой исследовался клинический материал, полученный при биопсии или аутопсии. В общей сложности было исследовано распределение АПФ2 в тканях 15 органов от 93 пациентов с различными диагнозами [9]. Авторы отметили, что АПФ2 присутствует на эндотелии как артериальных, так и венозных сосудов практически всех органов. Более того, АПФ2-положительную окраску показали гладкомышечные клетки артериальных сосудов. АПФ2 был найден даже на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов головного мозга, притом что в других клетках мозга не был обнаружен. Однако на эндотелии синусоидных капилляров печени АПФ2 не экспрессируется. Таким образом, присутствие на эндотелии сосудов рецептора для внедрения вируса делает его одной из важнейших мишеней для SARS-CoV-2. Кроме эндотелия и гладкомышечных клеток, АПФ2 в значительном количестве экспрессируется на мембране перицитов, что также способствует развитию сосудистых нарушений [10].

Внедрение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиоциты доказано многочисленными исследованиями. При микроскопическом исследовании тканей пациентов с COVID-19 в нескольких работах было выявлено повреждение эндотелия различных органов. Так, у пациента с COVID-19, пневмонией при исследовании легочных артерий среднего диаметра было обнаружено эндотелиальное повреждение с вакуолизацией цитоплазмы, признаками десквамации эндотелиоцитов [22]. Вирус SARS-CoV-2 обнаруживался также в эндотелии и внеклеточном пространстве капилляров легких [23]. У пациента с COVID-19, осложненным мезентериальной ишемией с последующей резекцией участка кишки, при гистологическом исследовании резецированного участка был выявлен выраженный «эндотелиит» сосудов подслизистого слоя с признаками прямого поражения эндотелиоцитов вирусом, явлениями апоптоза, периваскулярного воспаления и мононуклеарной инфильтрацией [20]. Авторы предполагают, что индуцированное COVID-19 повреждение эндотелия может объяснить системное нарушение микроциркуляторной функции в различных органах у пациентов с COVID-19 [20].

Важным механизмом участия повреждения эндотелия в развитии COVID-19 инфекции является угнетение активности АПФ2, вызванное вирусом [24]. Это приводит к нарушению регуляции ренин-ангиотензиновой системы и повышению АТ-II, что, в свою очередь, нарушает регуляцию тонуса сосудов, стимулирует пролиферацию и оказывает провоспалительное действие. Уменьшение активности АПФ2, а также активация АПФ, увеличение АТ-II и его воздействия на рецепторы 1-го типа усиливают повреждение легких в эксперименте и способствуют развитию острого респираторного дистресс-синдрома [25]. Как известно, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – самая основная причина наиболее тяжелых осложнений и смертности при COVID-19. Однако при этом в литературе нет убедительных сведений о том, что в условиях снижения активности АПФ2 происходит повышение тонуса сосудов и вазоконстрикция. Основным результатом дисбаланса АПФ и АПФ2 является увеличение проницаемости сосудов и усиление воспаления, которое сопровождается вирусное повреждение клеток [25]. Воспаление, повреждение эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов приводят к снижению адекватной регуляции сосудистого тонуса, что подтверждается и в клинике. Так, при развитии COVID-19-ассоциированного острого респираторного дистресс-синдрома выделяют L- и H-типы пневмонии. L-тип отличается относительно небольшим объемом поражения легких, небольшим отеком, но при этом гипоксемией, связанной со снижением соотношения «вентиляция/перфузия», что, по мнению авторов, вызвано нарушением регуляции перфузии легких, в частности, вазоплегией и потерей способности к гипоксической вазоконстрикции. При H-типе COVID-19 пневмонии на фоне выраженного объема повреждения и отека сохраняется шунтирование крови «справа налево», что связано с сохраненной перфузией невентилируемых областей легких [26].

Таким образом, повреждение эндотелия сосудов легких и нарушение его функции является важнейшим, если не главным звеном патогенеза повреждения легких при COVID-19. Некоторые авторы рассматривают эндотелиоциты в качестве главной мишени SARS-CoV-2, что приводит, в итоге, к основным проявлениям заболевания [27]. В качестве основных механизмов повреждения эндотелия, помимо прямого воздействия вируса и дисбаланса АПФ/АПФ2, рассматриваются активация нейтрофилов и повреждение эндотелия их ферментами и активными формами кислорода; цитокины, которые активируют и повреждают эндотелиоциты; активация гиалуронидаз, нарушающих структуру гликокаликса; активация ангиогенеза, сопровождающегося дисфункцией и повышением проницаемости эндотелия [23, 24]. Особое внимание при COVID-19 уделяется действию цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, колоний-стимулирующий фактор гранулоцитов (КСФ-Г), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и многие другие [28, 29]. Гиперцитокинемия при COVID-19, которую описывают как «цитокиновый шторм», приводит к многочисленным процессам, как прямо, так и опосредованно влия-

ющим на эндотелий [30]. Так, увеличивается его проницаемость, происходит выброс и стимуляция синтеза тромбогенных факторов, активируются клетки иммунной системы, повреждающие эндотелий. Причем эти процессы должны происходить системно, а с учетом прямого повреждения эндотелия вирусом, с большой вероятностью, происходят во многих сосудах.

Ко времени написания настоящего обзора всего в нескольких работах, посвященных патогенезу COVID-19, упоминается о необходимости исследовать состояние микроциркуляции в тканях и органах для лучшего понимания прогноза и патогенетической терапии, особенно у критически тяжелых пациентов. Эти работы [31, 32] базируются преимущественно на теоретическом обосновании обязательности нарушений микроциркуляции в различных тканях, возникших как следствие гиперцитокинемии и других механизмов повреждения эндотелия. В единичных проведенных исследованиях на пациентах с COVID-19 показано нарушение микроциркуляции. Так, с помощью контрастно-усиленной ультрасонографии было отмечено нарушение микроциркуляции в печени, почках и других органах у больных с тяжелыми формами течения заболевания [33]. Однако до глубокого понимания этого вопроса, основанного на нескольких исследованиях, выполненных с помощью разных методик и в разных отделах сосудистого русла, пока еще далеко. При этом в условиях инфекционного стационара и необходимости проведения таких исследований у кровати больного, с учетом тяжести заболевания, трудно ожидать большого числа подобных работ в ближайшее время.

### **Изменения в системе гемостаза при SARS-CoV-2-инфекции**

Одним из основных изменений в организме при COVID-19 является нарушение функционирования системы гемостаза, которое определяется как гиперкоагуляционный статус, претромботическое состояние, комбинация слабовыраженного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) с тромботической микроангиопатией, сочетание эндотелиопатии и активации тромбоцитов [32, 34–36].

Системная дисфункция эндотелия и коагулопатия при COVID-19 ассоциированы с повышением риска летального исхода, вследствие венозной (около 70 % пациентов, находящихся в критическом состоянии) или артериальной тромбоэмболии, значительно реже – геморрагических осложнений. Риск тромбоэмболических осложнений повышается при длительной иммобилизации и наличии сопутствующих заболеваний, при которых имеет место дисфункция эндотелия (сахарный диабет и др.) [32, 34, 35, 37–40].

Множественный тромбоз сосудов и системные нарушения ведут к полиорганной недостаточности, характерной для тяжелого течения COVID-19.

Роль дисфункции эндотелия как одного из ключевых факторов патогенеза COVID-19 общепризнана. Впервые на тесную связь между состоянием эндотелия и свертываемостью крови обратил внимание

Ю. Ф. Конгейм (1865), который полагал, что кровь в сосудах остается жидкой, пока контактирует с неповрежденным эндотелием. В настоящее время известно, что в эндотелии образуется большое количество тромбогенных и атромбогенных факторов, соотношение между которыми определяет тромбозостойкость и тромбогенность стенки сосудов, а также активность тромбоцитов, коагуляционный и фибринолитический потенциал крови.

В клинических исследованиях функциональную активность эндотелия обычно оценивают по содержанию в крови тромбогенных, атромбогенных и других факторов эндотелиального происхождения. При COVID-19 уровень целого ряда биомаркеров эндотелия повышен у большинства реанимационных больных. Это касается фактора Виллебранда (vWF), фактора VII, тканевого активатора плазминогена (tPA) и его ингибитора (PAI-1), растворимых тромбомодулина, E-селектина и P-селектина [35].

При COVID-19 в качестве специфического лабораторного маркера дисфункции эндотелия рассматривают растворимую форму тромбомодулина, увеличение которой в плазме ассоциировано с прогрессированием заболевания и неблагоприятным исходом. По мнению Goshua G. et al. [35], при COVID-19 происходит отщепление тромбомодулина от мембраны эндотелия, и образующаяся растворимая форма поступает в кровь, при этом уменьшается количество тромбомодулина, связанного с мембраной эндотелиоцитов, что ведет к повышению тромбогенности сосудов.

При иммуногистохимическом исследовании посмертных препаратов легких пациентов, умерших от SARS-CoV-2-инфекции, было выявлено повышение экспрессии маркеров эндотелиальной дисфункции – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и каспазы-1. Авторы [41] связывают экспрессию молекулы ICAM-1 с формированием стойкого эндотелиита. Активация каспазы-1 с высвобождением провоспалительных цитокинов играет важную роль в механизмах развития пироптоза, который ведет к фрагментации эндотелиоцитов и их гибели.

Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19, во многом определяет последующие нарушения системы гемостаза, в том числе развитие тромбоцитопении. У значительной части (70–90 %) больных, поступающих в стационар в тяжелом состоянии, отмечается умеренное снижение числа тромбоцитов ( $100\text{--}150 \cdot 10^9/\text{л}$ ), т. е. такое, которое не ведет к развитию кровотечений, однако, по мере увеличения тяжести заболевания, тромбоцитопения может нарастать, вплоть до критического уровня [37, 39].

Рассматривается несколько возможных механизмов тромбоцитопении при COVID-19 [42]:

- угнетение тромбоцитопоэза в результате прямого действия SARS-CoV-2 на клетки мегакариоцитарного ряда;
- угнетение тромбоцитопоэза под влиянием провоспалительных цитокинов;
- разрушение тромбоцитов иммунной системой;
- тромбоцитопения как результат потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования.

Вполне вероятно, что все эти механизмы в той или иной степени реализуются при COVID-19, но на сегодняшний день наиболее обоснована точка зрения, согласно которой, тромбоцитопения при COVID-19 является следствием множественного тромбоза сосудов и вовлечения тромбоцитов в этот процесс через стадию адгезии к эндотелию. У умерших больных в сосудах легких и других органов, в том числе и в капиллярах, выявляются множественные тромбоцитарные тромбы. При этом признаков гемолиза, шистоцитов, характерных для тромботической микроангиопатии, не обнаруживается. Предполагается, что это связано с активной адгезией тромбоцитов к эндотелию при участии vWF.

vWF секретируется эндотелием в виде мультимеров с различной молекулярной массой, частично он депонируется в эндотелии, а также поступает в субэндотелий и кровь. Секретция vWF увеличивается при активации эндотелия. vWF участвует в образовании тромба (первичный тромбоцитарно-сосудистый гемостаз), опосредуя адгезию тромбоцитов к коллагену субэндотелия, а также их агрегацию в зоне повреждения сосудистой стенки. Активность vWF зависит от его молекулярной массы – чем больше размеры мультимеров, тем выше активность. В крови имеется образующийся в печени ферментный комплекс ADAMTS13 (adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), включающий в себя дисинтегрин, металлопротеиназу и тромбоспондин 1 типа, которые «рассекают» мультимеры vWF.

У пациентов с COVID-19 уровень vWF в крови значительно повышен, что рассматривается как проявление активации эндотелия, в том числе в результате прямого проникновения вирусных частиц. По данным R. Escher et al. [43] у пациентов с COVID-19, ранее здоровых, уже на 21-й день пребывания в стационаре уровень vWF был в 3 раза выше нормы. Высказывается предположение, что активность ADAMTS13 при COVID-19 снижена (проявление нарушений функции печени), и, следовательно, преобладают более крупные мультимеры vWF, имеющие наибольшую активность.

Таким образом, при COVID-19 имеются предпосылки интенсивной адгезии тромбоцитов к эндотелию, их агрегации и образования тромбоцитарных тромбов, которые, как правило, выявляются у больных, умерших от COVID-19.

Рассматривается еще один механизм активации кровяных пластинок и образования тромбоцитарных тромбов при COVID-19, связанный с антифосфолипидными антителами (АФЛ). У многих тяжелых больных COVID-19 выявлен высокий титр АФЛ, которые, как известно, взаимодействуют с липидами клеточных мембран, в том числе тромбоцитов [44]. В результате происходит активация тромбоцитов, экспрессия GPIIb/IIIa, усиливается синтез тромбоксана  $A_2$ , и, в конечном счете, усиливается агрегация тромбоцитов.

Тромбоцитопения развивается при многих инфекционных заболеваниях, в том числе вызванных вирусами. Один из механизмов, который при этом рассматривается, – взаимодействие вирусов с

рецепторами тромбоцитов (цитомегаловирус с TLR2, ротавирус с GPIa/IIb, аденовирус с GPIIb/IIIa, вирус гепатита С с GPVI и др.) [45]. Последствием такого взаимодействия является активация тромбоцитов, в том числе циркулирующих, активация системы гемостаза и т. д.

Взаимодействуют ли SARS-CoV-2 с рецепторами тромбоцитов, пока не известно, но этот механизм развития дисфункции тромбоцитов при COVID-19 не исключается.

Уменьшение числа тромбоцитов у больных COVID-19 редко достигает уровня, требующего специальной коррекции. Тем не менее ряд исследователей считают, что степень выраженности тромбоцитопении является одним из предикторов тяжести течения и исхода болезни.

Роль активации тромбоцитов в патогенезе COVID-19, по-видимому, не ограничивается их участием в тромбозе. Известно, что они участвуют также в развитии воспаления, иммунных реакций, регуляции микроциркуляции, ангиогенеза. Однако этот аспект тромбоцитопатии в патогенезе COVID-19 пока не изучен.

Наряду с изменениями в тромбоцитарном звене системы гемостаза, при COVID-19 нарушается функциональная активность систем свертывания крови и фибринолиза. Повышается экспрессия тканевого фактора на лейкоцитах, макрофагах, моноцитах и других клетках, который инициирует внешний путь свертывания крови. Что касается отдельных прокоагулянтов, то наиболее подробно при COVID-19 изучена динамика фибриногена и фактора VIII (фVIII).

У большинства пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар концентрация фибриногена в крови определяется на верхней границе нормы, что рассматривается как компонент острофазовой реакции при воспалении. Однако у ряда больных незадолго до смерти развивается выраженная гипофибриногенемия (менее 1,0 г/л). Таким образом, несмотря на то, что фибриноген постоянно потребляется в процессе тромбообразования, уровень его в крови в течение долгого времени сохраняется на достаточном уровне, что свидетельствует об увеличении его синтеза в печени. При прогрессировании тромбоза (увеличение потребления фибриногена), при развитии полиорганной недостаточности (системные нарушения микроциркуляции, в частности, в печени) синтез фибриногена нарушается, и поддержание нормального уровня становится невозможным.

В литературе имеется несколько сообщений об изменении фVIII в крови при COVID-19. Данный фактор образуется главным образом в печени. Повышение фVIII в крови рассматривается как один из факторов риска тромбоза. У пациентов с COVID-19 концентрация фVIII значимо возрастает, в отличие от классического ДВС-синдрома. При COVID-19 у пациентов повышен в крови vWF, который защищает фVIII от протеолиза [35].

Интегральными лабораторными показателями активности внутреннего и внешнего путей свертывания крови являются активированное парциальное

тромбопластиновое время (АПТВ) и протромбиновое время (ПВ) соответственно. Эти показатели несколько удлиняются при COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания [46]. Вероятно, это связано с потреблением и недостаточным восстановлением прокоагулянтов, участвующих в образовании протромбиназы (фXII, фXI, фX и другие, за исключением фVIII, о котором речь шла выше). С учетом данных об удлинении АПТВ и ПВ можно предположить, что синтез этих прокоагулянтов при COVID-19 на фоне усиленного потребления ограничен. Имеющиеся в литературе данные о скорости свертывания крови при COVID-19 и активности отдельных прокоагулянтов получены в условиях *in vitro* и не дают оснований говорить об ускорении этого процесса *in vivo*, т. е. гиперкоагуляции в обычном понимании этого явления. Необходимо отметить, что данные нарушения могут остаться незамеченными, если ориентироваться только на международное нормализованное отношение (МНО).

Коагуляционный потенциал крови зависит не только от концентрации прокоагулянтов, но и антикоагулянтов (антитромбин, кофактор гепарина II, протеин С и др.). Антикоагулянтное звено системы гемостаза при COVID-19 изучено недостаточно. Имеются данные о небольшом снижении концентрации антитромбина в плазме у тяжелых больных (в среднем до 80 % от нормы) и более значительном – ниже 70 % – у пациентов с сопутствующей патологией печени, активность протеина С и S существенно не изменяется [33, 34]. Таким образом, антикоагулянтная активность крови в целом сохраняется, что отличает коагулопатию при COVID-19 от типичного ДВС-синдрома [36, 47, 48].

Обсуждается вопрос о возможной роли β2-гликопротеина в механизме гиперкоагуляции при COVID-19. β2-гликопротеин образуется в печени и является физиологическим антикоагулянтом, ингибирующим внутренний путь свертывания крови. У значительной части тяжелых больных COVID-19 (28 %) выявляются антитела к β2-гликопротеину, что, вероятно, приводит к снижению его антикоагулянтной активности [49].

COVID-19 ассоциирован с активацией фибринолиза, о чем свидетельствует увеличение в крови продукта протеолиза фибрина D-димера. По данным M. Levy et al. [34], увеличение концентрации D-димера более 0,5 мг/л было выявлено у 46 % тяжелых больных. С. Huang et al. [50] констатировали, что уровень D-димера у выживших больных был ниже, чем у умерших. По данным F. Zhou et al. [51], если поступление в стационар уровень D-димера был выше 1 г/л, риск смерти увеличивался в 18 раз.

Активация фибринолитической системы при COVID-19 является следствием активации эндотелия и поступления в кровь tPA. Взаимодействие tPA с плазминогеном происходит преимущественно на поверхности фибрина, образующийся при этом плазмин расщепляет фибрин с образованием D-димера.

Увеличение D-димера при COVID-19 – это безусловный показатель вторичного фибринолиза.

При этом, в отличие от первичного фибринолиза, не происходит значительного разрушения циркулирующих факторов свертывания крови. Наряду с tPA из поврежденного эндотелия выделяется и PAI-1. Это, по-видимому, имеет значение для ограничения чрезмерного увеличения фибринолитической активности [35].

Таким образом, при COVID-19 выявлены изменения во всех звеньях системы гемостаза, при этом основное значение имеет сочетание системной дисфункции эндотелия и активация тромбоцитарно-сосудистого механизма тромбоза.

Мониторинг состояния системы гемостаза при COVID-19 очень важен для оценки тяжести и прогноза заболевания, а также своевременной коррекции выявленных нарушений.

Развитие у пациентов COVID-19 жизнеугрожающих тромбозов определило терапевтический подход, в основе которого в настоящее время лежит назначение пациентам препаратов гепарина, как низкомолекулярных, так и нефракционированных. Перспективным представляется использование эндотелиопротекторов, препятствующих инфицированию эндотелия и развитию его дисфункции (рекомбинантные ACE2-препаратами, ингибиторы трансмембранной сериновой протеазы-2 – TMPRSS2 и др.) [29].

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Литература / References

1. Kai H, Kai M. Interactions of Coronaviruses with ACE2, Angiotensin II, and RAS Inhibitors—Lessons From Available Evidence and Insights Into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(7):648–654. Doi: 10.1038/s41440-020-0455-8.
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. Doi:10.1126/science.abb2507.
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1–E9. Doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
4. Bosnyak S. Relative affinity of angiotensin peptides and novel ligands at AT1 and AT2 receptors. *Clin. Sci. (Lond.)* 2011;121:297–303. Doi: 10.1042/cs20110036.
5. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv.* 2020; April 10. Doi: 10.1101/2020.04.07.024752.
6. Vaduganathan M, Vardeny O, Pharm D, Michel PDT et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;(382):1653–1659. Doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
7. Pinto BGG., Antonio ER, Oliveira AER., Singh Y et al. AIP2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020; Jun 11. Doi: 10.1093/infdis/jiaa332.
8. Fernández-Ruiz I. RAAS Inhibitors Do Not Increase the Risk of COVID-19 *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(7):383. Doi: 10.1038/s41569-020-0401-0.

9. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. Doi: 10.1002/path.1570.

10. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;(30). Doi: 10.1093/cvr/cvaa078.

11. Bombardini T, Picano E. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as the Molecular Bridge Between Epidemiologic and Clinical Features of COVID-19. *The Canadian Journal of Cardiology.* 2000;36(5):784.e1–784.e2. Doi:10.1016/j.cjca.2020.03.026.

12. Zhang, J, Xie, B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav. Immun.* 2020. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046.

13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;(181):271–280.e278. Doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

14. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;(11):29. Doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.

15. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, Laurent M, Helsen C, Joniau S, Claessens F. Androgen Regulation of the TMPRSS2 Gene and the Effect of a SNP in an Androgen Response Element. *Mol Endocrinol.* 2013;27(12):2028–2040. Doi: 10.1210/me.2013-1098.

16. Baratchian M, McManus J, Berk M, Nakamura F et al. No evidence that androgen regulation of pulmonary TMPRSS2 explains sex-discordant COVID-19 outcomes. *bioRxiv.* 2020. Doi: 10.1101/2020.04.21.051201.

17. Ulrich H, Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; Apr 20:1–7. Doi: 10.1007/s12015-020-09976-7.

18. Raj VS et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251–254. Doi: 10.1038/nature12005.

19. Qi F et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;526(1):135–140. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.

20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;2(395(10234)):1417–1418. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

21. Huertas A, Montani D, Savale L et al. Endothelial Cell Dysfunction: A Major Player in SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020; Jun 18. Doi: 10.1183/13993003.01634-2020.

22. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;1–3. Doi:10.1007/s00134-020-06057-8.

23. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;(383):120–128. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

24. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;May 21:1–3. Doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.

25. Imai Y, Kuba K, Rao S et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;(436):112–116. Doi: 10.1038/nature03712.
26. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes?. *Intensive Care Medicine*. 2020. Doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
27. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease?. *A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence*. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. Doi: 10.3390/jcm9051417.
28. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;(125):21–38. Doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
29. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–590. Doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
30. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;(395):1517–1520. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
31. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front. Physiol*. 2020; 26 June. Doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
32. Martini R. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;75(1):27–34. Doi: 10.3233/CH-200895.
33. Jung EM, Stroszczyński C, Jung C. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) to detect abdominal microcirculatory disorders in severe cases of COVID-19 infection: First experience. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2020;(74):353–361. Doi: 10.3233/CH-209003.
34. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
35. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, Baluha A, Bar N, Bona RD, Burns AJ, Dela Cruz CS, Dumont A, Halene S, Hwa J, Koff J, Menninger H, Neparidze N, Price C, Siner JM, Tormey C, Rinder HM, Chun HJ, Lee AI. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575–e582. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
36. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738–1742. Doi: 10.1111/jth.
37. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. Doi: 10.1111/jth.14869.
38. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;(191):148–150. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
39. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;(191):9–14. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
40. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):68–74. Doi: 10.1055/s-0034-1398386.
41. Nagashima S, Mendes MC, Camargo Martins AP, Borges NH, Godoy TM, Miggiolaro AFRDS, da Silva Dezidério F, Machado-Souza C, de Noronha L. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314860.
42. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205–1208. Doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
43. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;(190):62. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
44. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stéphanian A, Mégarbane B. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients?. *Thromb Res*. 2020;(195):74–76. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.016.
45. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;(5):649. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00649.
46. 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):844–847. Doi: 10.1111/jth.14768.
47. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;(46):1089–1098. Doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
48. Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, Kato M, Saito M, Kumabashiri I, Morishita E, Yamazaki M, Aoshima K, Nakao S. An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in disseminated intravascular coagulation in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med*. 2001;(29):1164–1168. Doi: 10.1097/00003246-200106000-00015.
49. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Lu M, Hou X, Wu X, Zhu H, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Brief Report: Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol*. 2020. Doi: 10.1002/art.41425.
50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
51. 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):1054–1062. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

### Информация об авторах

**Петришев Николай Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, руководитель центра лазерной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, руководитель Российской Ассоциации по региональной гемодинамике и микроциркуляции, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lazmed@yandex.ru.

**Халепо Ольга Владиславовна** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии, Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Россия, e-mail: halepo71@mail.ru.

**Вавиленкова Юлия Анатольевна** – старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Россия, e-mail: vavilenkova@gmail.com.

**Власов Тимур Дмитриевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, директор Научно-образовательного института биомедицины, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

### Information about authors

**Petrishchev Nikolay N.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathophysiology with the course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine, Pavlov University, Head of the Russian Association for Regional Hemodynamics and Microcirculation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lazmed@yandex.ru.

**Khalepo Olga V.** – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Pathological Physiology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, e-mail: halepo71@mail.ru.

**Vavilenkova Yulia A.** – Senior Lecturer, Department of Pathological Physiology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, e-mail: vavilenkova@gmail.com.

**Vlasov Timur D.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology with the course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Director of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.