



# Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в генезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19

М. И. НЕЙМАРК<sup>1</sup>, Д. П. ЭПП<sup>1</sup>, М. Г. НИКОЛАЕВА<sup>1</sup>, А. П. МОМОТ<sup>2</sup>, С. Н. ПРОСКУРИН<sup>3</sup>, А. Н. КАРКАВИНА<sup>3</sup>, В. В. КОНЦЕБА<sup>4</sup>, С. М. МЕКШУН<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, РФ

<sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», г. Барнаул, РФ

<sup>3</sup>Городская больница № 4 им. Н. П. Гулла, г. Барнаул, РФ

<sup>4</sup>Городская больница № 5, г. Барнаул, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** изучить взаимосвязь маркеров дисбаланса системы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с поражением легких и исходом заболевания у пациентов с COVID-19.

**Материалы и методы:** в исследование включено 225 больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения. У всех больных поражение легких подтверждено с помощью методов компьютерной и рентгенологической диагностики. Исследовали концентрацию фактора Виллебранда (vWF), активность металлопротеиназы ADAMTS-13, концентрацию гомоцистеина, эндотелина-1, тромбомодулина и количество тромбоцитов в динамике в 1, 3–5 и 7–10-е сут от момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. У умерших больных ( $n = 106$ ) производили забор материала легких для оценки характера изменений морфологической картины.

**Результаты.** Определено, что к 7–10-м сут при летальном исходе заболевания отмечаются статистически значимое повышение концентрации vWF на 22,2% ( $p = 0,0225$ ), коэффициента vWF/ADAMTS-13 в 2 раза ( $p = 0,0408$ ) и уменьшение количества тромбоцитов на 52% ( $p = 0,0008$ ) по сравнению с исходным этапом исследования. У всех умерших морфологическая картина поражения легочной ткани характеризовалась деструкцией альвеолоцитов, разрастанием соединительной ткани, клеточной инфильтрацией, полнокровием капилляров, пристеночными эритроцитарными тромбами в просветах капилляров, артериол и венул, обтурирующими эритроцитарными тромбами в просвете сосудов микроциркуляции легких.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что возможной причиной тромбообразования в просвете сосудов микроциркуляции легких при летальном исходе заболевания COVID-19 может быть первичное нарушение баланса в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, характеризующееся значимым повышением концентрации фактора vWF, коэффициента соотношения фактора vWF/ADAMTS-13 и снижением количества (потреблением) тромбоцитов к 7–10-м сут заболевания по сравнению с исходным этапом исследования.

**Ключевые слова:** COVID-19, гемостаз, морфология, ADAMTS-13, реанимация, острая дыхательная недостаточность

**Для цитирования:** Неймарк М. И., Эпп Д. П., Николаева М. Г., Момот А. П., Проскурин С. Н., Каркавина А. Н., Концеба В. В., Мекшун С. М. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в генезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 15–24. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24

## The Role of Vascular-Platelet Hemostasis Disturbances in the Genesis of Respiratory Failure in Patients with COVID-19

M. I. NEYMARK<sup>1</sup>, D. P. EPP<sup>1</sup>, M. G. NIKOLAEVA<sup>1</sup>, A. P. MOMOT<sup>2</sup>, S. N. PROSKURIN<sup>3</sup>, A. N. KARKAVINA<sup>3</sup>, V. V. KONTSEBA<sup>4</sup>, C. V. MEKSHUN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>2</sup>Altai Branch of National Research Medical Center of Hematology, Barnaul, Russia

<sup>3</sup>N. P. Gull City Hospital no. 4, Barnaul, Russia

<sup>4</sup>City Hospital no. 5, Barnaul, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study the relationship between markers of imbalance in the platelet-vascular hemostasis system and lung damage and disease outcome in patients with COVID-19.

**Subjects and Methods:** the study included 225 patients with the confirmed diagnosis of moderate, severe and extremely severe COVID-19. In all patients, lung damage was confirmed using computed and X-ray diagnostic methods. We studied the concentration of von Willebrand factor (vWF), activity of metalloproteinase ADAMTS-13, concentration of homocysteine, endothelin-1, thrombomodulin and the number of platelets and changes in these parameters on the 1st, 3–5th and 7–10th days from the admission to the intensive care unit (ICU). In deceased patients ( $n = 106$ ), lung specimens were collected to assess the nature of morphological changes.

**Results.** It was determined that by the 7–10th days with a lethal outcome of the disease, there was a statistically significant increase in the concentration of vWF by 22.2% ( $p = 0.0225$ ), the vWF/ADAMTS-13 ratio by 2 times ( $p = 0.0408$ ) and decrease in the platelet count by 52% ( $p = 0.0008$ ) versus the initial stage of the study. In all the deceased, the morphological picture of lung tissue damage was characterized by destruction of alveolocytes, proliferation of connective tissue, cellular infiltration, plethora of capillaries, parietal erythrocyte thrombi in the lumen of capillaries, arterioles and venules, and obstructive erythrocyte thrombi in the lumen of vessels of lung microcirculation.

**Conclusion.** The study showed that a possible cause of thrombosis in the lumen of vessels of lung microcirculation in the case of a lethal outcome of COVID-19 might be a primary imbalance in the vascular-platelet hemostasis characterized by a significant increase in the concentration of the vWF factor, the vWF/ADAMTS-13 ratio and a decrease in the number (consumption) of platelets by the 7–10th day of the disease versus the initial stage of the study.

**Key words:** COVID-19, hemostasis, morphology, ADAMTS-13, resuscitation, acute respiratory failure

**For citations:** Neymark M.I., Epp D.P., Nikolaeva M.G., Momot A.P., Proskurin S.N., Karkavina A.N., Kontseba V.V., Mekshun C.V. The role of vascular-platelet hemostasis disturbances in the genesis of respiratory failure in patients with COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 3, P. 15-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24

Для корреспонденции:  
Эпп Денис Петрович  
E-mail: denis-epp@mail.ru

Correspondence:  
Denis P. Epp  
Email: denis-epp@mail.ru

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – заболевание, вызванное SARS-CoV-2, протекает в различных клинических формах, варьирующих от легкого поражения верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии, сопровождающейся дыхательной недостаточностью, требующей проведения инвазивной респираторной поддержки [2, 3, 9]. Тяжелое течение заболевания характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) и системной гипервоспалительной реакцией, которая определяет исходы заболевания [1, 4, 10]. Параллельно развиваются протромботические сдвиги, сопровождающиеся высоким риском венозного, артериального и микрососудистого тромбоза и характеризующиеся изменениями параметров гемостаза – ростом концентрации фибриногена и D-димера [2, 3, 5, 6, 9, 28].

В настоящее время, согласно результатам мета-анализа 24 исследований, включающих 10 150 пациентов, госпитализированных в реанимационные отделения, летальность составила 41,6% (34,0–49,7%) [8]. По данным ряда источников, летальность среди больных, переведенных на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), достигала 90% [11]. Высокие цифры летальности прежде всего обусловлены поражением легких и развитием тяжелой острой дыхательной недостаточности (ОДН) [8]. По данным аутопсии при COVID-19 определены характерные изменения в ткани легких, в том числе и в микроциркуляторном русле, в виде массивного диффузного альвеолярного повреждения с микротромбообразованием и дальнейшим ремоделированием ткани легких и сосудов [12]. Большое количество работ свидетельствует о наличии у пациентов с COVID-19 различных патологических изменений на уровне сосудистого звена, связанных с нарушением системы гемостаза [13, 14].

Цель работы: изучить взаимосвязь маркеров дисбаланса системы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с поражением легких и исходом заболевания у пациентов с COVID-19.

## Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное двухцентровое исследование на базах ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования МЗ РФ» и КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н. П. Гуллы» (г. Барнаул). Период проведения исследования: ноябрь 2020 г. – январь 2022 г.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



**Рис. 1.** Дизайн исследования

**Fig. 1.** Design of the study

Критерии включения: больные с подтвержденным диагнозом COVID-19 (положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с использованием иммунохроматографического анализа); среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания; необходимость в респираторной поддержке в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); поражение легких, подтвержденное проведением компьютерной томографии (КТ); возраст более 20 лет; информированное согласие пациента и/или его родственников на прижизненное использование биологического материала (кровь) для исследования и в случае летального исхода возможность проведения аутопсии легких.

Критерии исключения: отказ пациента и/или его родственников от участия в исследовании; возраст менее 20 лет; септическое состояние при поступлении в ОРИТ, для женщин – беременность и лактация.

Тяжесть течения заболевания определяли согласно существующим критериям:

1. Среднетяжелое течение:  $T_{\text{тела}} > 38^{\circ}\text{C}$ , частота дыхательных движений (ЧДД)  $> 22/\text{мин}$ , одышка при физических нагрузках, изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения,  $\text{SpO}_2 < 95\%$ , уровень С-реактивного белка в сыворотке крови  $> 10 \text{ мг/л}$ .

2. Тяжелое течение: ЧДД  $> 30/\text{мин}$ ,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$ , снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) менее

90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч), изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, уровень лактата артериальной крови  $> 2$  ммоль/л, qSOFA  $> 2$  баллов.

3. Крайне тяжелое течение: стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени, или картина ОРДС.

Исследование проведено в три этапа: I – в 1-е сут поступления в реанимационное отделение, II – 3–5-е сут, III – 7–10-е сут лечения.

В исследование в первой точке первоначально включено 225 пациентов. В дальнейшем 21 пациент был исключен из анализа: в 12 случаях не было доступа к первичной документации, что не позволило изучить клиническое течение и исход заболевания, в 9 наблюдениях отсутствовала необходимость в респираторной поддержке (неинвазивная и инвазивная ИВЛ). У оставшихся 204 больных при поступлении в ОРИТ у 95 констатировано среднетяжелое течение заболевания, у 73 – тяжелое, у 36 – крайне тяжелое. В зависимости от исхода заболевания пациенты разделены на две группы: группа с летальным исходом ( $n = 106$ ) и группа выживших больных ( $n = 98$ ). У выживших пациентов в условиях ОРИТ на фоне применения высокопоточной оксигенации и неинвазивной ИВЛ достигнуто купирование ОДН, что позволило их перевести в терапевтическое отделение. Вначале требовалась неинвазивная ИВЛ 94 больным основной группы, в ходе прогрессирования заболевания они были переведены на инвазивную ИВЛ. Изначально проводили респираторную поддержку в виде инвазивной ИВЛ 12 пациентам.

У всех пациентов наблюдался ОРДС, проявлявшийся тахипноэ, снижением  $SpO_2$  менее 90%, цианозом носогубного треугольника, индексом  $PaO_2/FiO_2$   $136 \pm 24$ , изменениями при КТ и рентгенографии органов грудной клетки. У 128 пациентов выявлено поражение легких от 50 до 75%, что соответствует КТ-3. У 76 больных поражение легких составило от 75 до 100%, что соответствует КТ-4. Средний возраст составил 65 лет (минимальный возраст 22 года, максимальный 97 лет). Соотношение мужчин и женщин 91 : 113. Время от момента поступления в стационар до перевода в ОРИТ колебалось от 0 до 41 сут. Средняя продолжительность нахождения в реанимации до перевода в терапевтическое отделение или смерти составила  $8,0 \pm 1,7$  дня.

Для оценки параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза использовали следующие методы и средства (тест-системы предоставлены группой компаний «БИОХИММАК»):

1) гомоцистеин – тест-система Гомоцистеин, 96 «Axis-Shield»;

2) эндотелин-1 – тест-система Эндотелин 1-21, 96, антиген «R&D»;

3) тромбомодулин – тест-система Тромбомодулин (растворимый рецептор CD141), 96, уровень «BioMedica Diagnostics»;

4) ADAMTS-13 – TECHNOZYM ADAMTS-13 ANTIGEN;

5) подсчет числа тромбоцитов в крови с помощью гематологического анализатора DREW;

6) фактор Виллебранда – тест-система vWF Ag Reagent «Siemens», кат. № OPAB032.

Забор крови осуществляли в утреннее время через 6 ч от последнего приема антикоагулянтов.

С целью анализа изменений морфологической картины легких больных, умерших от COVID-19, у 40 пациентов осуществлен забор их ткани. В остальных анализируемых случаях установить единственную причину смерти не удалось.

Забор ткани и подготовку материала проводили согласно «Временным клиническим рекомендациям по исследованию умерших с подозрением на COVID-19» (2020).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ № 9 от 23.10.2020 г.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверку вариационных рядов на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Принимая во внимание, что результаты анализируемых параметров тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза не соответствовали нормальному распределению, для статистического анализа использовали непараметрические методы статистики. Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы (Me), 95%-ного доверительного интервала (95% CI) и интерквартильного размаха [Q1 и Q3]. Сравнение рядов в независимых выборках выполняли с использованием U-теста Манна – Уитни, в зависимых – критерия Уилкоксона парных сравнений. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком (умер/выжил), выступающим в роли зависимого результирующего показателя, и подмножеством количественных признаков (результаты лабораторных тестов) использовали модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения предикторов и с последующей оценкой прогностической способности модели. Критический уровень значимости различий ( $p$ ) определен как  $p < 0,05$ .

## Результаты

При исследовании показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в первой точке определено, что активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в основной группе оказалась значимо ниже, чем в группе сравнения, а концентрация фактора Вилле-

бренда (vWF) была статистически значимо выше у умерших больных (табл. 1). Необходимо отметить, что в обеих группах исследования на 1-е сут поступления в реанимационное отделение концентрация фактора vWF была статистически значимо выше верхней границы референсного интервала показателя, который в наших исследованиях составлял 150–160%.

Сравнение количества тромбоцитов, концентрации гомоцистеина, тромбомодулина и эндотелина-1 в анализируемых группах не выявило значимой разницы в первой точке исследования. На основании полученных данных нами предпринята попытка получить прогностическую модель неблагоприятного исхода заболевания. При включении представленных параметров в уравнение логистической регрессии определено: при значении концентрации фактора Виллебранда больше 483% в совокупности с активностью ADAMTS-13 менее 62% и концентрации гомоцистеина более 11,2 мкмоль/л процент правильно классифицированных летальных исходов составляет 66,67% (AUC 0,800; 95% CI 0,480–0,967), что не имело достаточной клинической значимости.

Динамическое исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза позволило устано-

вить некоторые закономерности. В обеих группах количество тромбоцитов статистически значимо снижалось к 7–10-м сут наблюдения относительно первой точки (рис. 2): в группе умерших на 52,0% ( $p = 0,0008$ ), в группе выживших на 26,4% ( $p = 0,0279$ ). При этом процент снижения количества тромбоцитов у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше, чем в группе выживших.

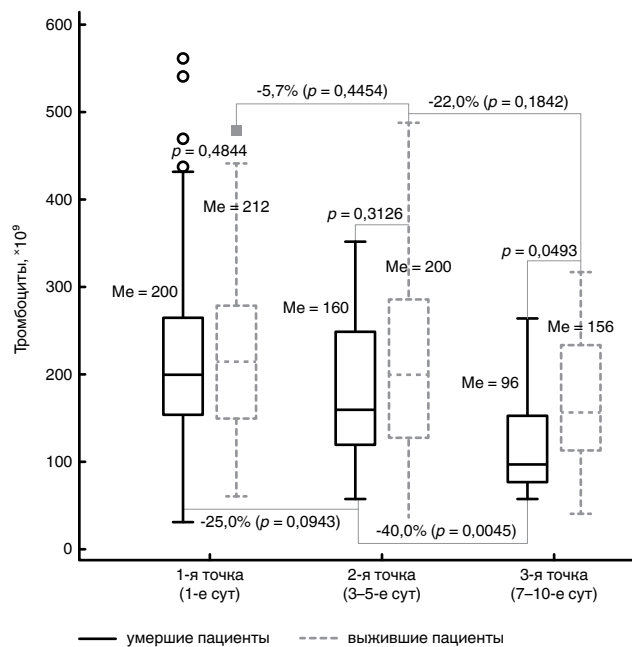
Анализ концентрации фактора vWF показал, что для обеих групп характерен идентичный процент повышения его активности к 7–10-м сут ( $p = 0,3115$ ): в основной группе на 22,2% ( $p = 0,0225$ ), в группе сравнения на 20,3% ( $p = 0,0381$ ) (рис. 3). Однако в каждой отдельной точке исследования концентрация фактора vWF была статистически значимо выше у пациентов с последующим летальным исходом.

При анализе активности металлопротеиназы ADAMTS-13 установлено, что на 3–5-е сут исследования значение медианы оказалось идентичным в обеих группах. К 7–10-м сут активность показателя в группах меняется диаметрально противоположно относительно второй точки. В группе пациентов с летальным исходом активность ADAMTS-13 снижалась на 19,5%, а в группе выздоровевших паци-

**Таблица 1. Показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на 1-е сут пребывания в отделении реанимации в зависимости от последующего исхода заболевания**

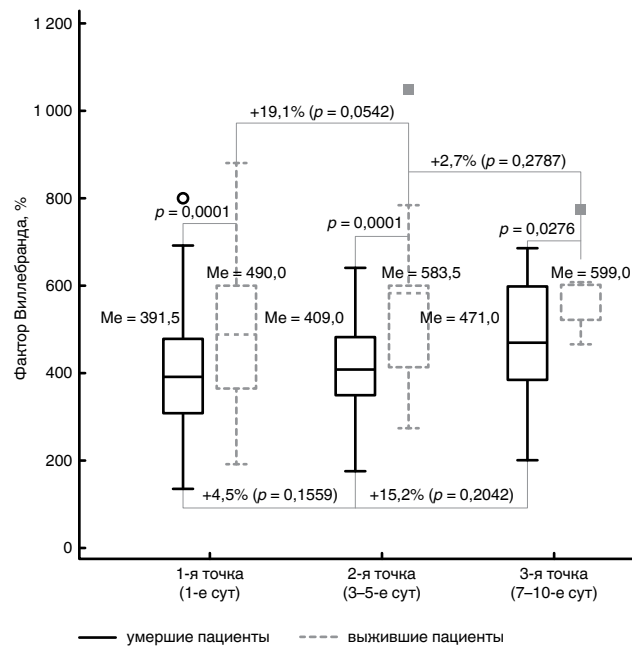
**Table 1. Parameters of platelet-vascular hemostasis in patients with severe COVID-19 on the 1st day of staying in the intensive care unit depending on the subsequent outcome of the disease**

| Анализируемый показатель                 | Умершие больные, $n = 106$ | Выжившие пациенты, $n = 98$ | $p$    |
|------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|
| Количество тромбоцитов ( $\times 10^9$ ) |                            |                             | 0,4844 |
| Медиана                                  | 200                        | 212                         |        |
| 95% CI для медианы                       | 178–220                    | 190–237                     |        |
| Q1–Q3 для медианы                        | 154–265                    | 143–276                     |        |
| Концентрация фактора Виллебранда (%)     |                            |                             | 0,0001 |
| Медиана                                  | 490,0                      | 391,5                       |        |
| 95% CI для медианы                       | 425,4–542,9                | 372,6–408,2                 |        |
| Q1–Q3 для медианы                        | 364,6–599,0                | 308,0–478,0                 |        |
| Активность ADAMTS-13, %                  |                            |                             | 0,0411 |
| Медиана                                  | 59,0                       | 65,5                        |        |
| 95% CI для медианы                       | 49,08–71,85                | 59,48–77,51                 |        |
| Q1–Q3 для медианы                        | 43,50–75,50                | 56,00–87,50                 |        |
| Тромбомодулин, нг/мл                     |                            |                             | 0,5958 |
| Медиана                                  | 4,95                       | 5,01                        |        |
| 95% CI для медианы                       | 2,74–6,21                  | 4,08–5,57                   |        |
| Q1–Q3 для медианы                        | 1,57–7,33                  | 1,61–6,84                   |        |
| Гомоцистеин, мкмоль/л                    |                            |                             | 0,1126 |
| Медиана                                  | 11,60                      | 9,10                        |        |
| 95% CI для медианы                       | 8,4–14,2                   | 7,7–10,7                    |        |
| Q1–Q3 для медианы                        | 6,5–16,0                   | 7,3–11,2                    |        |
| Эндотелин-1, пг/мл                       |                            |                             | 0,7226 |
| Медиана                                  | 1,91                       | 2,19                        |        |
| 95% CI для медианы                       | 1,76–2,44                  | 1,87–2,53                   |        |
| Q1–Q3 для медианы                        | 1,52–2,77                  | 1,44–2,84                   |        |



**Рис. 2.** Динамика показателей медианы количества тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в группах с различным исходом заболевания

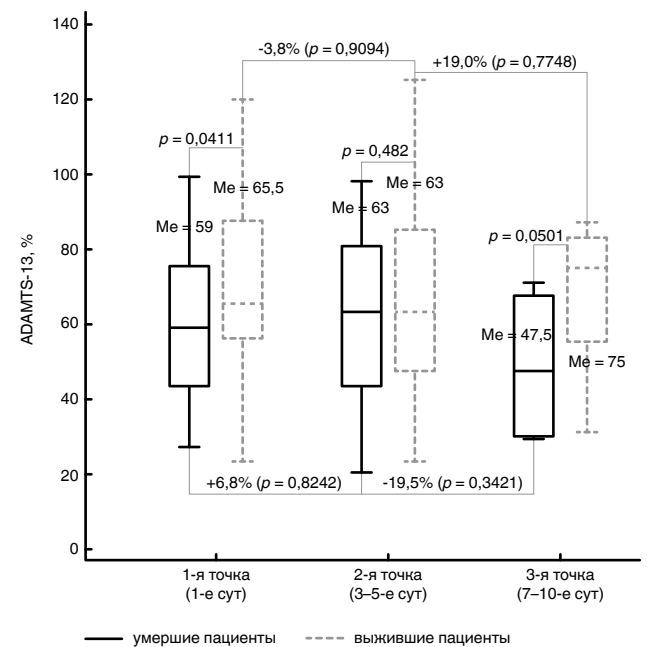
**Fig. 2.** Changes in median platelet counts in patients with severe COVID-19 in groups with different disease outcomes



**Рис. 3.** Динамика концентрации фактора Виллебранда у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в группах с различным исходом заболевания

**Fig. 3.** Changes in von Willebrand factor concentration in patients with severe COVID-19 in groups with different disease outcomes

ентов повышалась на 19,0%, определяя достоверное различие показателя по медиане в третьей точке исследования (рис. 4).



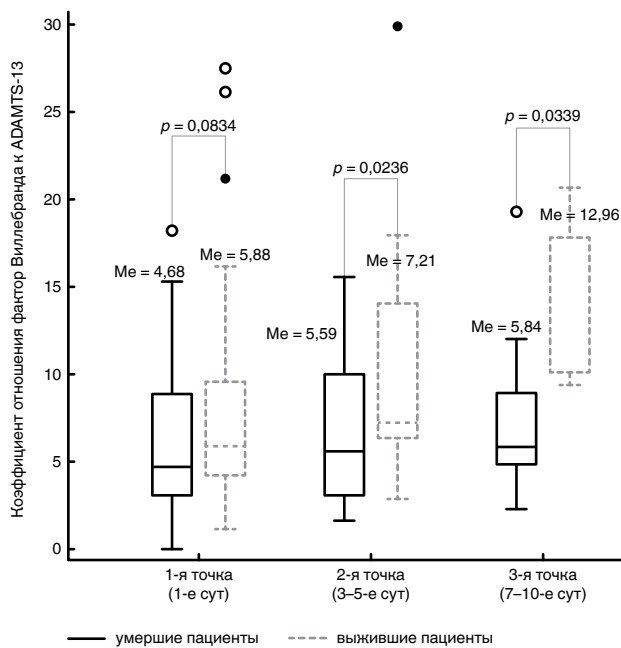
**Рис. 4.** Динамика показателей металлопротеиназы ADAMTS-13 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в группах с различным исходом заболевания

**Fig. 4.** Changes in metalloproteinase ADAMTS-13 level in patients with severe COVID-19 in groups with different outcomes of the disease

Мы также оценили коэффициент соотношения концентрации фактора vWF и металлопротеиназы ADAMTS-13 (рис. 5). Определено, что в группе пациентов с благоприятным исходом показатель коэффициента менялся незначительно, в противоположность группе с летальным исходом, где данное соотношение к 7–10-м сут увеличивалось в 2 раза ( $p = 0,0408$ ).

Динамическое изменение концентрации гомоцистеина (мкмоль/л) к 7–10-м сут заболевания не выявило статистически значимых изменений как в группе умерших пациентов ( $Me = 11,6$  против  $Me = 10,91$ ,  $p = 0,5820$ ), так и в группе выживших больных ( $Me = 9,1$  против  $Me = 9,05$ ,  $p = 0,9786$ ). Отсутствие статистически значимой разницы в контрольных точках определено при исследовании концентрации эндотелина-1 (пг/мл). В группе с летальным исходом его медиана составила 1,91 на 1-е сут и 1,4 на 7–10-е сут ( $p = 0,1306$ ). При этом в группе выживших выявлено статистически значимое снижение его концентрации к 7–10-м сут заболевания: 2,19 и 1,35 соответственно ( $p = 0,0072$ ). Исследование тромбомодулина (нг/мл) показало, что в основной группе ( $Me = 4,95$  против  $Me = 2,68$ ,  $p = 0,0810$ ) и в группе сравнения ( $Me = 5,01$  против  $Me = 3,62$ ,  $p = 0,4339$ ) медиана показателя в контрольных точках не имела статически значимой разницы.

В связи с вышеизложенным представляло интерес определить, каким образом обнаруженные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза могут сказаться на морфологических изменениях в легких.



**Рис. 5.** Динамика коэффициента отношения концентрации фактора Виллебранда к активности металлопротеиназы ADAMTS-13 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в группах с различным исходом заболевания

**Fig. 5.** Changes in the ratio of concentration of von Willebrand factor to the activity of metalloproteinase ADAMTS-13 in patients with severe COVID-19 in groups with different outcomes of the disease

В ходе анализа аутопсии 40 больных выявлено следующее (табл. 2):

- 1) у 25 пациентов наблюдалась экссудативная фаза течения патологического процесса;
- 2) у 7 человек отмечалось начало формирования пролиферативной фазы;
- 3) у 5 человек наблюдалась пролиферативная фаза;
- 4) у 3 человек описана фибротическая стадия.

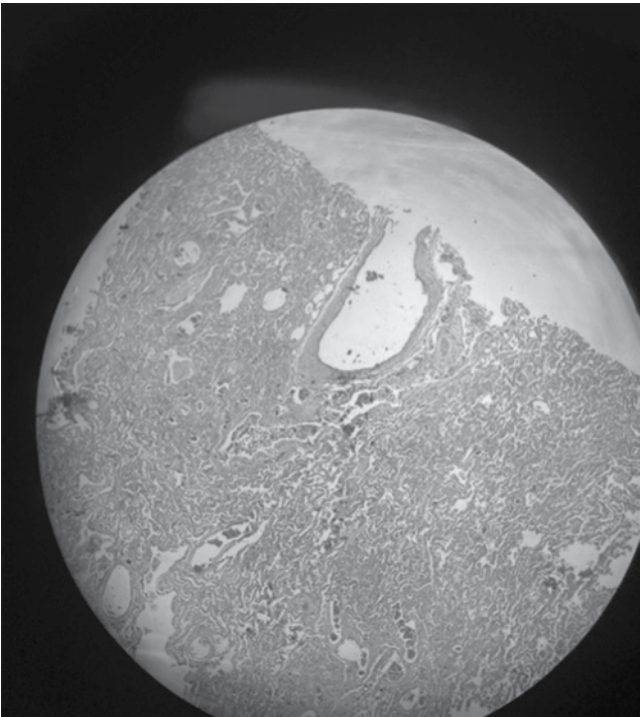
**Таблица 2.** Количественная характеристика изменений в легочной ткани

**Table 2.** Quantitative characteristics of changes in lung tissue

| Наиболее часто встречаемые и описанные признаки изменений в морфологической картине легких | Количество случаев описания |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Единичные гиалиновые мембраны                                                              | 32                          |
| Цитопатический эффект                                                                      | 36                          |
| Лимфоцитарная инфильтрация                                                                 | 36                          |
| Очаговый альвеоларно-геморрагический синдром                                               | 40                          |
| Полнокровие сосудов                                                                        | 40                          |
| Сладж эритроцитов                                                                          | 40                          |
| Эритроцитарные обтурирующие тромбы                                                         | 40                          |
| Пристеночные эритроцитарные тромбы                                                         | 40                          |
| Очаговый внутриальвеоларный отек                                                           | 40                          |
| Гиалиновые мембраны по ходу альвеол                                                        | 15                          |
| Внутриальвеоларная пролиферация альвеолоцитов второго порядка                              | 17                          |
| Грануляционная ткань в просвете альвеол                                                    | 29                          |
| Фиброз, фибрин, волокна фибрина                                                            | 20                          |

Помимо ярко выраженных изменений в строении ткани легких, характерных для новой коронавирусной инфекции, у всех пациентов описаны одинаковые изменения со стороны микроциркуляторного русла: выраженное полнокровие, наличие обтурирующих эритроцитарных тромбов и большое количество пристеночных тромбов.

Выявленные изменения представлены на нижеприведенной микрофотограмме ткани легкого (рис. 6).



**Рис. 6.** Диффузное альвеоларное поражение, пролиферативная фаза, окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 40$

**Fig. 6.** Diffuse alveolar lesion, proliferative phase, stained with hematoxylin and eosin,  $\times 40$  magnification

Определяются диффузная макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, единичные гиалиновые мембраны по контуру альвеолярных стенок, десквамация альвеолярного эпителия, полнокровие межальвеолярных перегородок, внутриаальвеолярная пролиферация альвеолоцитов второго порядка, грануляционная ткань в просветах отдельных альвеол, полнокровие сосудов, пристеночные эритроцитарные тромбы в просвете капилляров, артериол и венул, единичные обтурирующие эритроцитарные тромбы в сосудах микроциркуляции, утолщение межальвеолярных перегородок за счет соединительной ткани, очаги дисателектазов альвеолярных стенок, очаговое разрастание соединительной ткани с нарушением нормальной гистоархитектоники ткани (диагноз «новая коронавирусная инфекция, пролиферативная фаза»).

### Обсуждение

Поскольку SARS-CoV-2 непосредственно поражает эндотелиальные клетки сосудов, вызывая клеточное повреждение и апоптоз, антитромботическая активность эндотелия сосудов значительно снижается [15].

Известно, что фактор vWF играет важную роль при формировании тромба в мелких артериях. Связывание или адгезия тромбоцитов к стенке сосуда, опосредуемая фактором vWF, является одним из ранних событий запуска образования тромбоцитарной пробки. В нормальных условиях циркулирующий фактор vWF не связывает тромбоциты. Когда субэндокардиальный матрикс стенки кровеносных сосудов подвергается воздействию, вследствие его повреждения фактор vWF связывается с первичным матриксным компонентом, облегчая агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарной пробки. В ответ на инфекционные стимулы фактор vWF накапливается в теле эндотелиальных клеток Вейбеля – Паладе и высвобождается в просвет сосуда [16].

Подавлять активность ADAMTS-13 для деградации сверхбольших мультимеров фактора vWF при инфекции COVID-19 могут независимо два фактора: повышенная концентрация и активность самого фактора vWF до 3–4-кратных нормальных значений и повышенная концентрация провоспалительного цитокина интерлейкин-6 (IL-6) [26, 30].

Схожесть изменений со вторичной тромботической микроангиопатией у пациентов с COVID-19 демонстрирует посмертное исследование тканей, которое показало накопление и захват воспалительных клеток, особенно нейтрофилов, и отложение обогащенных тромбоцитами тромбов в сосудах легких, что эквивалентно легочной тромботической микроангиопатии [17, 33].

Все вышеперечисленные характеристики изменений фактора vWF и металлопротеиназы ADAMTS-13 нашли подтверждение в представленном исследовании. На наш взгляд, перелом-

ным моментом в состоянии больных инфекцией COVID-19 тяжелой степени являются 3–4-е сут, характеризующиеся ростом концентрации фактора vWF на 19,1%, при одновременном снижении активности ADAMTS-13 на 19,5% и снижении (потреблении) количества тромбоцитов на 40,0%. Кроме того, при анализе изменений соотношения фактор vWF/ADAMTS-13 в группе пациентов с летальным исходом отмечается достоверный рост показателя к 7–10-м сут, составляя по медиане 12,96, что статистически значимо больше, чем в группе с благоприятным исходом заболевания – 5,84 ( $p = 0,0339$ ). Полученные данные также согласуются с результатами ряда работ [20, 33].

При инфекции COVID-19 могут наблюдаться как тромбоцитоз, так и тромбоцитопения. Многомерный анализ, проведенный в Китае, показал, что количество тромбоцитов более  $135 \times 10^9/\text{л}$  прогнозировало нетяжелое заболевание [18], чего нельзя сказать о тромбоцитопении, степень выраженности которой при COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания и уровнем смертности [19, 32]. Согласно современным представлениям, тромбоцитопения при заболевании инфекцией COVID-19 может быть вызвана несколькими причинами. SARS-CoV-2 может снижать выработку тромбоцитов за счет прямого воздействия вируса на гемопоэз, созревание мегакариоцитов, повышение адгезии тромбоцитов и их активацию [22]. Тромбоцитопения может возникнуть вследствие гепарин-индуцированной тромбоцитопении [24]. Также снижение количества тромбоцитов может быть обусловлено их потреблением на репарацию поврежденного эндотелия [23]. Принимая во внимание полученные нами результаты по динамическому изменению количества тромбоцитов в анализируемых группах со статистически значимо более выраженной тенденцией снижения в группе умерших пациентов – 52,0% ( $p = 0,0008$ ) против 26,4% ( $p = 0,0279$ ) в группе сравнения, можно предположить, что подсчет количества тромбоцитов может быть биомаркером для мониторинга прогрессирования заболевания [27, 29–31].

Начальное легочное внутрисосудистое свертывание характерно для пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [7]. Многие исследования аутопсии продемонстрировали наличие тромбоцитов, нейтрофилов и фибринового тромбоза в мелких сосудах, артериолах, венах и капиллярах в легких пациентов с COVID-19 [21]. Агрегированные сети окклюдзируют ряд легочных сосудов, от капилляров до сосудов малого и среднего размера, с повреждениями эндотелия [25]. Важным звеном патогенеза дыхательной недостаточности является нарушение проницаемости сосудистой стенки в альвеолах. Это приводит к пропотеванию в просвет альвеол из сосудов факторов свертывания крови и появлению фибриновых сгустков, гиалиновых мембран, а в некоторых случаях – диапедезу в просвет альвеол эритроцитов и образованию смешанных (фибриново-эритроцитарных) сгустков [26], что обнаружено

в наших исследованиях. Полученные результаты в определенной степени объясняют низкую эффективность антикоагулянтной терапии и ИВЛ.

## Выводы

1. Важную роль в патогенезе дыхательной недостаточности при COVID-19 играет первичное поражение эндотелия с последующей дисфункцией в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза: значительное повышение концентрации фактора

Виллебранда, снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 и уменьшение количества (потребление) тромбоцитов к 7–10-м сут заболевания.

2. Указанные гемостазиологические нарушения сопровождаются микротромбоэмболизацией сосудов малого круга кровообращения, что обуславливает морфологическое повреждение легких

3. Показатели концентрации гомоцистеина, тромбомодулина и эндотелина-1, по всей видимости, не являются достоверными маркерами летальности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Allegra A., Innao V., Allegra A. G. et al. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies // *Ann. Hematol.* – 2020. – Vol. 99. – P. 1953–1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4.
- Armstrong R. A., Kane A. D., Cook T. M. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *Anaesth.* – 2020. – Vol. 75. – P. 1340–1349. doi: org/10.1111/anae.15201.
- Bi X., Su Z., Yan H. et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count // *Platelets.* – 2020. – P. 1–6. doi:org/10.1080/09537104.2020.1760230.
- Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 322 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 507–323. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Colling M. E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms // *Vasc. Med.* – 2020. – Vol. 25. – P. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
- D'Agnillo F., Walters K. A., Xiao Y. et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue re-pair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19 // *Sci. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 17, № 13. – P. 620. doi: 10.1126/scitranslmed.abj7790.
- Dolhnikoff M., Duarte-Neto A. N., de Almeida Monteiro R. A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844.
- Elezkurtaj S., Greuel S., Ihlow J. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 4263 doi:org/10.1038/s41598-021-82862-5.
- Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
- Getu S., Tiruneh T., Andualem H. et al. Coagulopathy in SARS-CoV-2 infected patients: Implication for the management of COVID-19 // *J. Blood. Med.* – 2021. – Vol. 12. – P. 635–643. doi: 10.2147/JBM.S304783.
- Guan W. J., Ni Z. Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Gu S. X., Tyagi T., Jain K. et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 194–209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

## REFERENCES

- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 383, pp. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Allegra A., Innao V., Allegra A.G. et al. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: Pathogenesis and management strategies. *Ann. Hematol.*, 2020, vol. 99, pp. 1953–1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4.
- Armstrong R.A., Kane A.D., Cook T.M. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesth.*, 2020, vol. 75, pp. 1340–1349. doi:org/10.1111/anae.15201.
- Bi X., Su Z., Yan H. et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets*, 2020, pp. 1–6. doi:org/10.1080/09537104.2020.1760230.
- Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, pp. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 322 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 507–323. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Colling M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc. Med.*, 2020, vol. 25, pp. 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
- D'Agnillo F., Walters K.A., Xiao Y. et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue re-pair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19. *Sci. Transl. Med.*, 2021, vol. 17, no. 13, pp. 620. doi: 10.1126/scitranslmed.abj7790.
- Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 18, no. 6, pp. 1517–1519. doi: 10.1111/jth.14844.
- Elezkurtaj S., Greuel S., Ihlow J. et al. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 4263 doi:org/10.1038/s41598-021-82862-5.
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
- Getu S., Tiruneh T., Andualem H. et al. Coagulopathy in SARS-CoV-2 infected patients: Implication for the management of COVID-19. *J. Blood Med.*, 2021, vol. 12, pp. 635–643. doi: 10.2147/JBM.S304783.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Gu S.X., Tyagi T., Jain K. et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 194–209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

15. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study // *Int. Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 1089–1098. Doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
16. Iba T., Connors J. M., Levy J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 // *Inflamm Res.* – 2020. – Vol. 69, № 12. – P. 1181–1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
17. Koriyama N., Moriuchi A., Higashi K. et al. COVID-19 with rapid progression to hypoxemia likely due to imbalance between ventilation and blood flow: A case re-report // *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* – 2022. – Vol. 16. doi: 10.1177/11795484211073273.
18. Leppkes M., Knopf J., Naschberger E. et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19 // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 58. – doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
19. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 // *Lancet Haematol.* – 2020. – Vol. 7, № 06. – P. e438–e440 doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
20. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis // *Clin. Chimica Acta.* – 2020. – № 506. – P. 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
21. Mancini I., Baronciani L., Artoni A. et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 23. doi: 10.1111/jth.15191.
22. McConnell M. J., Kawaguchi N., Kondo R. et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 75, № 3. – P. 647–658. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.050.
23. McGonagle D., O'Donnell J. S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2, № 7. – P. 437–445. Doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
24. Moore J. B., June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID19 // *Sci.* – 2020. – Vol. 368. – P. 473–474 doi: 10.1126/science.abb8925.
25. Page M. J., Pretorius E. A champion of host defense: a generic largescale cause for platelet dysfunction and depletion in infection. seminars in thrombosis and hemostasis // *Thieme Med. Publishers.* – 2020. – Vol. 46, № 3. – P. 302–319. doi: 10.1055/s-0040-1708827.
26. Ruggerenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60, № 3. – P. 831–846. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.060003831.
27. Scully M., How G. T. I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome // *Br. J. Haematol.* – 2014. – Vol. 164, № 6. – P. 759–766. doi:10.1111/bjh.12718.
28. Streetley J., Fonseca A. V., Turner J. et al. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel-Palade bodies // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, № 25. – P. 2707–2717. doi: 10.1182/blood-2018-09-874552.
29. Ward S. E., Fogarty H., Karampini E. et al. Irish COVID-19 vasculopathy study (ICVS) investigators. ADAMTS13 regulation of VWF multimer distribution in severe COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1914–1921. doi: 10.1111/jth.15409.
30. Wichmann D., Sperhake J. P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, № 4. – P. 268–276. doi:10.7326/M20-2003.
31. Wool G. D., Miller J. L. The Impact of COVID-19 Disease on platelets and coagulation // *Pathobiology.* – 2021. – Vol. 88, № 1. – P. 15–27. doi: 10.1159/00051200.
32. Yang M., Ng M. H., Li C. K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome // *Hematology.* – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 101–105. doi:10.1080/10245330400026170.
33. 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. – Vol. 395. – P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Int. Care Med.*, 2020, vol. 46, pp. 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
16. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.*, 2020, vol. 69, no. 12, pp. 1181–1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
17. Koriyama N., Moriuchi A., Higashi K. et al. COVID-19 with rapid progression to hypoxemia likely due to imbalance between ventilation and blood flow: A case re-report. *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.*, 2022, vol. 16. doi: 10.1177/11795484211073273.
18. Leppkes M., Knopf J., Naschberger E. et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine*, 2020, vol. 58. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
19. Levi M., Thachil J., Iba T. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.*, 2020, vol. 7, no. 06, pp. e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
20. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chimica Acta.*, 2020, no. 506, pp. 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
21. Mancini I., Baronciani L., Artoni A. et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, vol. 23. doi: 10.1111/jth.15191.
22. McConnell M.J., Kawaguchi N., Kondo R. et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *J. Hepatol.*, 2021, vol. 75, no. 3, pp. 647–658. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.050.
23. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.*, 2020, vol. 2, no. 7, pp. 437–445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
24. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID19. *Sci.*, 2020, vol. 368, pp. 473–474 doi: 10.1126/science.abb8925.
25. Page M.J., Pretorius E. A champion of host defense: a generic largescale cause for platelet dysfunction and depletion in infection. seminars in thrombosis and hemostasis. *Thieme Med. Publishers*, 2020, vol. 46, no. 3, pp. no. 302– 319. doi: 10.1055/s-0040-1708827.
26. Ruggerenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.*, 2001, vol. 60, no. 3, pp. 831–846. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.060003831.
27. Scully M., How G.T. I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br. J. Haematol.*, 2014, vol. 164, no. 6, pp. 759–766. doi:10.1111/bjh.12718.
28. Streetley J., Fonseca A.V., Turner J. et al. Stimulated release of intraluminal vesicles from Weibel-Palade bodies. *Blood*, 2019, vol. 133, no. 25, pp. 2707–2717. doi: 10.1182/blood-2018-09-874552.
29. Ward S.E., Fogarty H., Karampini E. et al. Irish COVID-19 vasculopathy study (ICVS) investigators. ADAMTS13 regulation of VWF multimer distribution in severe COVID-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2021, vol. 19, no. 8, pp. 1914–1921. doi: 10.1111/jth.15409.
30. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 4, pp. 268–276. doi:10.7326/M20-2003.
31. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*, 2021, vol. 88, no. 1, pp. no. 15–27. doi: 10.1159/00051200.
32. Yang M., Ng M.H., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology*, 2005, vol. 10, no. 2, pp. 101–105. doi:10.1080/10245330400026170.
33. 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, vol. 395, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МО РФ,  
656038, Алтайский край, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40.  
Тел.: +7 (3852) 56–69–66.

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Altai State Medical University,  
the Russian Ministry of Education,  
40, Lenin Ave., Barnaul, Altrai Kray, 656038.  
Phone: +7 (3852) 56–69–66.

**Неймарк Михаил Израилевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии  
и клинической фармакологии с курсом ДПО.  
E-mail: mineimark@mail.ru

**Эпп Денис Петрович**

ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и  
клинической фармакологии с курсом ДПО.  
E-mail: denis-epp@mail.ru  
ORCID 0000-0002-2261-6442

**Николаева Марина Геннадьевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии, реаниматологии и клинической  
фармакологии с курсом ДПО.  
E-mail: nikolmg@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-9459-5698

**Момот Андрей Павлович**

Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр гематологии» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор, директор.  
656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Лятишевского, д. 1, к. 2.  
Тел.: +7 (3852) 56–69–94.  
E-mail: xyzan@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-8413-5484

КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н. П. Гулла»,  
656050, г. Барнаул, ул. Юрина, д. 166а.  
Тел.: +7 (3852) 49–20–23.

**Проскурин Сергей Николаевич**

врач высшей категории,  
анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: sn\_proskurin@mail.ru

**Каркавина Анна Николаевна**

кандидат медицинских наук, главный врач.  
E-mail: kgbuz.gb4bar@corp.zdravalt.ru

КГБУЗ «Городская больница № 5»,  
656045, Алтайский край, г. Барнаул,  
Змеиногорский тракт, д. 75.  
Тел.: +7 (3852) 26–84–38.

**Концеба Вероника Валерьевна**

врач.  
E-mail: nika.raevskaja@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-7305-6097

**Мекшун Семен Михайлович**

врач-стажер.  
E-mail: msemen9@mail.ru  
ORCID 0000-0001-7472-8828

**Mikhail I. Neymark**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology,  
Intensive Care and Clinical Pharmacology Department  
with Professional Development Unit.  
Email: mineimark@mail.ru

**Denis P. Epp**

Assistant of Anesthesiology, Intensive Care and Clinical  
Pharmacology with Professional Development Unit.  
Email: denis-epp@mail.ru  
ORCID 0000-0002-2261-6442

**Marina G. Nikolaeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology,  
Intensive Care and Clinical Pharmacology Department  
with Professional Development Unit.  
Email: nikolmg@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-9459-5698

**Andrey P. Momot**

Altai Branch of National Research Medical Center  
of Hematology,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
1, Apt. 2, Lyapidevskogo St., Barnaul, Altai Kray, 656045.  
Phone: +7 (3852) 56–69–94.  
Email: xyzan@yandex.ru  
ORCID 0000-0002-8413-5484

N.P. Gull City Hospital no. 4,  
166a, Yurina St., Barnaul, 656050.  
Phone: +7 (3852) 49–20–23.

**Sergey N. Proskurin**

Physician of Superior Merit,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: sn\_proskurin@mail.ru

**Anna N. Karkavina**

Candidate of Medical Sciences, Head Physician.  
Email: kgbuz.gb4bar@corp.zdravalt.ru

City Hospital no. 5,  
75, Zmeinogorskiy Tr.,  
Barnaul, Altai Kray, 656045.  
Phone: +7 (3852) 26–84–38.

**Veronika V. Kontseba**

Physician.  
Email: nika.raevskaja@yandex.ru  
ORCID 0000-0001-7305-6097

**Semen M. Mekshun**

Resident Physician.  
Email: msemen9@mail.ru  
ORCID 0000-0001-7472-8828