

Роль инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в патогенезе ишемического инсульта (обзор)

А. С. Бабкина*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. С. Бабкина. Роль инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей в патогенезе ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 59–72. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2598> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Сергеевна Бабкина, ababkina@fnkcr.ru

Резюме

Цель: обоснование патогенеза ишемического инсульта при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей.

Материал и методы. Провели поиск оригинальных исследований, клинических сообщений, обзорных и редакционных статей, комментариев и кратких сообщений, опубликованных до 25 июня 2025 г. в базе PubMed. Дополнительные источники, которые не выявили с помощью поиска в первичной базе данных, анализировали после изучения списков литературы по отобранным статьям. Статьи отбирали, исходя из соответствия названия и аннотации цели настоящего обзора. В анализ включили данные 160 источников.

Результаты. Выделили и подробно рассмотрели механизмы развития ишемического инсульта при респираторных инфекциях: 1) активацию свертывающей системы крови и нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов; 2) взаимодействие системы гемостаза с врожденным иммунитетом; 3) воздействие возбудителей инфекции на прогрессирование атеросклероза и стабильность атеросклеротической бляшки; 4) формирование тромбозов в легочных венах.

Заключение. Как бактериальная, так и вирусная инфекция могут инициировать прокоагулянтное состояние, опосредованное тканевым фактором, фактором фон Виллебранда, активацией тромбоцитов, нейтрофильных внеклеточных ловушек и снижением активности эндогенных антикоагулянтов. Инфекционный процесс, локализованный в легких, характеризующийся повреждениями эндотелия сосудов легких, альвеолоцитов, внутриальвеолярным отложением фибрина, отеком, клеточной инфильтрацией, в совокупности с нарушениями гемостаза создает условия для формирования тромбов в сосудах легких. Таким образом, легочные вены и венулы могут являться источником тромбозов в сосудах головного мозга. Этот механизм развития тромбоза ишемического инсульта во многом объясняет случаи острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей без сердечно-сосудистых факторов риска. Другой механизм ишемического инсульта связан с прямым или опосредованным воздействием патогенов на стабильность атеросклеротических бляшек в сосудах головного мозга, что в совокупности с системным прокоагулянтным дисбалансом, приводит к формированию атеротромбоза. Учитывая обоснованную патогенетическую связь острых инфекционных заболеваний легких с тромбозом и атеротромботическим инсультом, необходима клиническая настороженность относительно острых нарушений мозгового кровообращения в тактике ведения таких пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт; пневмония; респираторная инфекция; атеросклероз; тромбоз; гемостаз; воспаление.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

The Role of Infectious Diseases of the Lower Respiratory Tract in the Pathogenesis of Ischemic Stroke (Review)

Anastasiya S. Babkina

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Objective: to clarify the pathogenesis of ischemic stroke in infectious diseases of the lower respiratory tract.

Material and methods. We searched the PubMed database for original research articles, clinical reports, review articles, editorials, commentaries, and short communications published before June 25, 2025. Additional studies that were not captured through the primary database search were analyzed after manually examining the reference lists of the selected articles. Articles were selected based on the relevance of the title and abstract to the purpose of this review. Data from 160 sources were included in the analysis.

Results. We have identified and analyzed in detail the mechanisms of ischemic stroke development in respiratory infections: activation of the coagulation system and disruption of natural anticoagulant and fibrinolytic mechanisms (1); interaction of the hemostasis system with innate immunity (2); the effect of infectious agents on the progression of atherosclerosis and the stability of the atherosclerotic plaque (3); the formation of thromboemboli in the pulmonary veins (4).

Conclusion. Both bacterial and viral infections can initiate a procoagulant state mediated by tissue factor, von Willebrand factor, platelet activation, neutrophil extracellular traps and decreased activity of endogenous anticoagulants. The infectious process localized in the lungs, characterized by damage to the pulmonary vascular endothelium, alveolocytes, intraalveolar fibrin deposition, edema, cellular infiltration, in concert with hemostasis alterations create conditions for the formation of thrombi in the pulmonary vessels. Thus, the pulmonary veins and venules can be a source of cerebral thromboembolism. This mechanism of thromboembolic stroke development largely explains causes of acute cerebrovascular events in patients with lower respiratory tract infection without cardiovascular risk factors. Another mechanism of ischemic stroke is associated with direct or indirect effects of pathogens on the stability of atherosclerotic plaques in cerebral vessels, which, together with systemic procoagulant imbalance, leads to the formation of atherothrombosis. Given the significant pathogenetic relationship between acute infectious lung diseases and thromboembolic and atherothrombotic strokes, clinical alertness regarding acute cerebrovascular events should be included in monitoring and management of such patients.

Key words: *ischemic stroke; pneumonia; respiratory infection; atherosclerosis; thromboembolism; hemostasis; inflammation*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторе/Information about the authors:

Анастасия Сергеевна Бабкина/Anastasia S. Babkina: <https://orcid.org/0000-0003-1780-9829>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Понимание взаимосвязи острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), одной из ведущих причин смертности в мире, и инфекций нижних дыхательных путей, ведущей причины смертности среди инфекционных заболеваний, имеет глобальное значение для здравоохранения. Гипотеза о связи между острыми инфекционными заболеваниями и инсультом появилась в конце 19 века на основании первых работ П. Мари и З. Фрейда [1], посвященных проблеме инсульта у детей. В 1930 г. S. Collins и соавт. впервые отметили связь между активностью сезонного гриппа и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Данные о повышенном риске ишемического инсульта и инфаркта миокарда при респираторных инфекциях, полученные на основании анализа крупных баз данных пациентов [3–5], а также ряд современных публикации об ишемическом инсульте у детей, связанном с предшествующей бактериальной или вирусной инфекцией, подтверждают ранее сформулированные гипотезы [6–10]. Инфекция, в частности респираторная, рассмотрена в качестве триггера ишемического инсульта как у пожилых, так и у молодых пациентов и детей [11–13].

Значимость данной проблемы стала наиболее очевидна в период пандемии COVID-19, что подтверждается большим количеством опубликованных клинических отчетов о случаях острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. Согласно данным А. Е. Merkler и соавт. примерно у 1,6% пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи или госпитализированных с COVID-19, произошел ишемический инсульт, что значимо выше частоты раз-

вития ишемического инсульта у пациентов с гриппом [14]. Напротив, исследование A. Ward и соавт. продемонстрировало сходный риск частоты ишемического инсульта при COVID-19 и при гриппе [15]. По данным W. Luo и соавт. распространенность ишемического инсульта при COVID-19 составила 2% [16]. Схожие результаты были получены нами при анализе летальных случаев COVID-19 на основании протоколов вскрытия [17–18]. Тем не менее, необходимо учитывать высокую гетерогенность исследований, опубликованных во время пандемии [19].

Описаны различные патогенетические типы инсультов при респираторной инфекции. J. E.-H. Wang и соавт. показали высокий риск преимущественно ишемического инсульта (атеротромботического и кардиоэмболического) у пациентов с недавно перенесенной инфекцией дыхательных путей [20]. M. C. Zurrú и соавт. выявили, что недавние инфекции дыхательных путей в значительной степени связаны с атеротромботическим инсультом [21]. Согласно данным A. Paganini-Hill и соавт. инфекция дыхательных путей увеличивает риск кардиоэмболического ишемического инсульта, даже у пациентов без сердечно-сосудистых факторов риска [22]. Следует отметить, что кардиоэмболический инсульт не был связан с инфекционным эндокардитом в упомянутых исследованиях.

Несмотря на большое количество исследований, данные о прямой причинно-следственной связи ОНМК и респираторных инфекционных заболеваний по сей день остаются противоречивыми [23]. Так, в исследовании T. G. Beach и соавт., направленном на сравнение частоты ишемических и геморрагических инсультов у умерших с пневмонией, подтвержден-

ной на вскрытии, и без пневмонии, продемонстрированы сходные риски возникновения ОНМК для пациентов обеих групп [24].

Механизмы, связывающие острые респираторные инфекционные заболевания с ОНМК, рассмотрены далеко не во всех опубликованных по данной проблеме работах. Отсутствие четких представлений о патогенезе такой связи наиболее заметно в исследованиях периода COVID-19. Повышенный интерес к свойствам вируса Sars-CoV-2 и молекулярным механизмам осложнений COVID-19 без учета морфологических и патологоанатомических исследований привело к сосредоточенности исследований на «цитокиновом шторме», «уникальных» нейроинвазивных и эпителиотропных свойствах вируса и интерпретации большей части находок, как специфических для COVID-19. Однако, большинство гипотез о патогенезе инсульта при COVID-19, уже были описаны в контексте других респираторных инфекций и не являются уникальными для данной инфекции. Неопределенность и противоречивость данных о причинно-следственной связи ишемического инсульта и респираторных инфекций во многом обусловлены недостаточным пониманием патогенеза формирования тромбов или тромбозов, вызывающих окклюзию сосудов головного мозга.

Цель обзора — обоснование патогенеза ишемического инсульта при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей.

Материал и методы

Для выявления исследований, соответствующих цели обзора, провели поиск литературы в базе PubMed, с использованием комбинаций, указанных в таблице. Дополнительные источники, которые не выявили с помощью поиска в первичной базе данных, анализировали после изучения списков литературы по отобранным статьям.

Для обзора отбирали оригинальные исследования, клинические сообщения, обзорные статьи, редакционные статьи, комментарии и краткие сообщения, опубликованные с момента создания базы до июня 2025 г. (последний поисковый запрос выполнили 25 июня 2025 г.). Статьи отбирали, исходя

из соответствия названия и аннотации цели настоящего обзора. Исключали тезисы конференций, а также статьи, в которых инсульт рассматривался в контексте инсульт-ассоциированной пневмонии, эндокардита, диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Результаты

На основании данных 160 источников выделили механизмы развития ишемического инсульта при респираторных инфекциях, требующие подробного рассмотрения и систематизации:

- 1) активация свертывающей системы крови и нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов;
- 2) взаимодействие системы гемостаза с врожденным иммунитетом;
- 3) воздействие возбудителей инфекции на прогрессирование атеросклероза и стабильность атеросклеротической бляшки;
- 4) формирование тромбозов в легочных венах.

1. Активация свертывающей системы крови. Легкие участвуют в регуляции системы гемостаза как при физиологических, так и при патологических состояниях [25]. При пневмонии воспаление и гемостаз являются компонентами антибактериальной защиты хозяина. Нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов подробно описаны при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), тяжелой пневмонии, сепсисе [26, 27]. Некоторые исследования указывают на гемостатические нарушения у пациентов со средним и даже легким течением заболеваний нижних дыхательных путей [28, 29]. В исследовании E. B. Milbrandt и соавт., направленном на изучение маркеров свертывания крови у пациентов с внебольничными пневмониями в динамике, показано, что нарушения гемостаза (изменения содержания D-димера, тромбин-антитромбинового комплекса [ТАГ]) отмечались и прогрессировали как у пациентов с тяжелым течением заболевания, так и у пациентов с легким, несложненным течением [30].

На основании данных анализа формы сигнала сгустка (CWA — clot waveform analysis), модификации активированного частичного тром-

Таблица. Комбинации слов, использованные для стратегии поиска в базе данных PubMed.

Комбинации ключевых слов
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (stroke)
((acute respiratory distress syndrome) OR (ARDS)) AND (stroke)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (embolic stroke)
((infection respiratory) OR (pneumonia)) AND (coagulation)
((infection respiratory) OR (pneumonia)) AND (hemostasis)
((platelets) AND (stroke)) AND (infection)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (atherosclerosis)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (biomarkers)
((pneumonia) OR (respiratory infection)) AND (pathogenesis) AND (thrombosis)
(thrombosis) OR (immunothrombosis) OR (immunothrombosis) OR ((thromboinflammation) AND (pneumonia))

бопластинного время (АЧТВ), основанного на непрерывной регистрации изменения оптической плотности исследуемого образца, Тап и соавт. показали, что бактериальные инфекции приводят к общему протромботическому состоянию, в то время как распространенные респираторные вирусные инфекции не оказывают существенного влияния на параметры CWA [31]. В исследованиях, оценивающих влияние липополисахарида (ЛПС) на гемостаз, отмечена активация фактора Хагемана, увеличение содержания фактора фон Виллебранда, повышение активности ингибитора активатора плазминогена и снижение активности тканевого активатора плазминогена [32, 33]. Прокоагулянтный дисбаланс у пациентов с внебольничной пневмонией был отмечен не только во время болезни, но и при реконвалесценции [34].

1.1. Активация пути тканевой фактор — тромбин. Роли тканевого фактора (ТФ) в патогенезе респираторных инфекционных заболеваний и ОРДС уделяется особое внимание, так как ТФ является одним из основных инициаторов прокоагулянтной активности при алтерации тканей и воспалении [35–37]. ТФ — трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый фибробластами, клетками гладкой мускулатуры сосудов, мононуклеарными клетками, эндотелиоцитами [38–40]. В физиологических условиях ТФ вступает в контакт с кровью и циркулирующими факторами свертывания только после повреждения сосудов [41, 42]. ТФ активирует фактор свертывания крови FVII до FVIIa. Комплекс ТФ-FVIIa способствует дополнительному образованию FVIIa из FVII и активирует факторы свертывания крови X и IX [43]. ТФ-зависимая коагуляция генерирует тромбин и индуцирует плеiotропные клеточные эффекты тромбина на тромбоциты через рецепторы, активируемые протеазами (PARs) [44].

Морфологические иммуногистохимические исследования (ИГХ) показали интенсивное окрашивание ТФ в клетках альвеолярного эпителия, альвеолярных макрофагах и гиалиновых мембранах легких пациентов с ОРДС. Напротив, в легких пациентов контрольной группы наблюдалась слабая экспрессия ТФ [45]. Воздействие на культуру альвеолоцитов отечной жидкостью от пациентов с ОРДС сопровождалось дозозависимой и зависимой от времени экспрессией ТФ. Предполагается, что выработка ТФ во время легочной инфекции опосредована фактором некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкином-1 β (IL-1 β) [46].

ТФ был обнаружен в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) пациентов с бактериальной пневмонией [47]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что бактериальные ан-

тигены, как грамположительные, так и грамотрицательные, могут непосредственно активировать свертывающую систему [48, 49]. Показано, что бронхоскопическая инстиляция здоровым добровольцам липотейхоевой кислоты (ЛТК), основного компонента мембраны грамположительных бактерий, и инстиляция липополисахарида (ЛПС) индуцируют прокоагуляторные изменения в бронхоальвеолярном пространстве человека. Выявленные особенности ЛТК- и ЛПС-индуцированного воспаления легких авторы объяснили действием ЛТК и ЛПС на различные толл-подобные рецепторы, TLR2 и TLR4 соответственно. Высвобождение растворимого ТФ в БАЛ отмечалось как при воздействии ЛТК, так и ЛПС. Однако, усиленная экспрессия мРНК ТФ в альвеолярных макрофагах была связана с воздействием ЛТК, а не ЛПС [50–52].

Роль ТФ при вирусных инфекциях подтверждается в исследованиях, выявивших экспрессию ТФ при инфицировании различных типов клеток, включая эпителиальные и эндотелиальные клетки легких и моноциты [53, 54]. Кроме того, экспрессия ТФ в эндотелиальных клетках индуцируется активацией TLR3 (толл-подобного рецептора 3) — рецептора распознавания паттерна, который обнаруживает одноцепочечную РНК [55]. Ангиотензин II также может индуцировать экспрессию ТФ в сосудах гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках [56]. РНК-вирусы проникают в клеточные эндосомы, стимулируют эндосомальное образование и активацию комплексов NADPH-оксидазы через РНК-чувствительные толл-подобные рецепторы, вызывая экспрессию ТФ [57]. С одной стороны, иницирование прокоагулянтного каскада может способствовать тромбозу, а с другой стороны ТФ-зависимая активация коагуляции является частью врожденного иммунного ответа хозяина на вирусную инфекцию, который способствует предотвращению внутрилегочного кровотечения, что подтверждается увеличением альвеолярных кровоизлияний при генетическом снижении ТФ в эпителиальных клетках [56].

Увеличение экспрессии ТФ при ОРДС, пневмониях, ИВЛ-индуцированном повреждении легких связывают с гиперкоагуляцией и тромбообразованием в сосудистом русле легких, а также внутриальвеолярным отложением фибрина [47, 58–60]. Учитывая данные, свидетельствующие о повышенном уровне циркулирующего ТФ как о потенциальном факторе риска развития ишемического инсульта [61], а также принимая во внимание роль циркулирующего в крови ТФ на моноцитах и клеточных ТФ-положительных микровезикул в образовании тромба после разрыва атеросклеротических

бляшек [62], ТФ следует рассматривать как компонент патогенеза ишемического инсульта при респираторных инфекциях.

1. 2. Нарушение естественных антикоагулянтных и фибринолитических механизмов. Эндотелиальные клетки играют ключевую роль в поддержании внутрисосудистой проходимости благодаря своим антикоагулянтным свойствам. Они обеспечивают благоприятную среду для белков-антикоагулянтов плазмы, включая антитромбин, ингибитор тканевого фактора и протеин С. При инфекционных заболеваниях антикоагулянтные свойства эндотелиальных клеток нарушаются. Эндотелиальные клетки синтезируют гепарансульфат, компонент гликокаликса, который связывает и потенцирует антикоагулянтные белки плазмы, включая ингибитор тканевого фактора (TFPI) и антитромбин [63]. Эндотелиальные клетки также вырабатывают тромбомодулин, который связываясь с тромбином, преобразует его из прокоагулянта в антикоагулянт, активирующий антикоагулянтный белок С [64]. Активированный протеин С (АПС) вместе с кофакторным белком S инактивирует факторы FVa и FVIIIa. Кроме того, эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают тканевой активатор плазминогена (tPA), потенцируя плазмин-опосредованный фибринолиз в сосудистом русле [63, 65].

Ингибитор тканевого фактора (TFPI) является центральным эндогенным регулятором активности пути «ТФ — тромбин». Этот гликопротеин вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками и тромбоцитами. TFPI напрямую ингибирует фактор Ха с образованием комплекса Ха-TFPI, который впоследствии ингибирует комплекс ТФ-VIIa [43]. Сообщается, что в легких человека экспрессируется наибольшее количество мРНК TFPI, а в мозге — наименьшее [66]. В легких TFPI локализуется вдоль альвеолярных перегородок и в альвеолярном эпителии, что позволяет предположить, что снижение активности TFPI может играть значимую роль в нарушениях коагуляции в условиях повреждения легких [67, 68]. Точные физиологические механизмы, ответственные за снижение активности TFPI, наблюдаемое при инфекциях, неясны. Одна из распространенных гипотез заключается в том, что TFPI расщепляется эндогенными протеазами или протеазами патогенов. Описано расщепление TFPI лейкоцитарной эластазой [69]. В исследовании Yun и соавт. представлен механизм протеолитической инактивации TFPI омпитинами, наружными мембранными аспартилпротеазами грамотрицательных бактерий, что, по мнению авторов, способствует увеличению вирулентности патогена [70]. Однако, S. Massberg и соавт. рассмат-

ривают локальный протеолиз TFPI сериновыми протеазами и внеклеточными нуклеосомами как часть антимикробной защиты хозяина, способствующий компартментализации бактерий в кровеносных сосудах с сопутствующим снижением инвазии в ткани [71, 72].

Выявлено повышенное содержание TFPI в лаважной жидкости пациентов с ОРДС или пневмонией [73]. Однако, связь увеличения содержания и снижения активности TFPI со свертываемостью остается неопределенной. Чтобы изучить влияние эндогенных уровней TFPI на свертываемость, воспаление и рост бактерий во время пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, F.E. Van Den Boogaard и соавт. провели исследования на генетически модифицированных мышцах с дефицитом TFPI и на мышцах дикого типа, которым вводили нейтрализующее анти-TFPI антитело. Результаты исследования опровергли важную роль эндогенных TFPI в антибактериальном, воспалительном и прокоагулянтном ответе при пневмококковой пневмонии, так как ни в одной из групп с низким уровнем TFPI не наблюдалось измененного прокоагулянтного ответа в легких или плазме во время пневмонии [68].

J. A. Bastarache и соавт. предположили, что несмотря на продуцирование альвеолярными эпителиальными клетками TFPI, количество этого эндогенного белка недостаточно для блокирования повышенной активности прокоагулянта ТФ при воспалении [67]. Данные других исследований также указывают на то, что повышенная активность прокоагулянтов, наблюдаемая при различных заболеваниях легких, не уравнивается TFPI [73, 74]. Клиническое значение имеет то, что рекомбинантный TFPI (rh-TFPI) не показал положительного эффекта у пациентов с тяжелой формой внебольничной пневмонии [75].

Не определена роль TFPI плазмы крови в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на то, что в атеросклеротических бляшках TFPI локализуется совместно с ТФ, где, как полагают, он подавляет активность ТФ [76].

Тромбомодулин (ТМ) представляет собой трансмембранный гликопротеин, находящийся преимущественно на эндотелиоцитах, но также обнаруженный в иммунных клетках, клетках гладких мышц сосудов, кератиноцитах и альвеолярных эпителиальных клетках легких. ТМ является мощным антикоагулянтом, который связывается с тромбином, а затем деактивирует его, запуская каскад антикоагулянтов [77]. Тромбин взаимодействует с тромбомодулином (ТМ), тем самым опосредуя активацию белка С, который связывается с рецептором белка С эндотелиальных клеток (EPCR) [78, 79]. Транскрипционная

экспрессия ТМ в большом количестве происходит в сосудах сердца, поджелудочной железы и легких, а наименьшее в головном мозге [66].

Показано повышение содержания в плазме крови растворимого ТМ (sTM) и его прогностическая ценность при внебольничной пневмонии, COVID-19, микоплазменной пневмонии [80–82]. Отмечена информативность sTM в отношении тромботического риска у пациентов с COVID-19 [83].

На выяснение патогенетической роли ТМ при бактериальной пневмонии было направлено исследование A. W. Rijneveld и соавт. на мышцах с мутацией в гене ТМ (TM^{pro/pro}). Бактериальная пневмония ассоциировалась с отложениями фибрина в легких, воспалительными инфильтратами, повышением тромбин-анти-тромбиновых комплексов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа как у мышей TM^{pro/pro}, так и без мутации. Эти данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что способность ТМ генерировать АПС не играет важной роли в легочном ответе на респираторные патогены или ЛПС [84].

Исходя из исследований, свидетельствующих о высоком содержании растворимого тромбомодулина при воспалении легких, можно предположить, что выделение тромбомодулина с поверхности клеток способствует недостаточности протеина С [60, 85].

Нарушение выработки и/или активации протеина С является еще одним потенциальным механизмом, приводящим к тромбозу при пневмонии [86]. Относительная недостаточность АПС может быть обусловлена повышенным потреблением и усиленной деградацией протеина С нейтрофильной эластазой [87]. Необходимо учитывать, что несмотря на то, что в бронхоальвеолярной жидкости обнаруживается некоторое количество АПС, легкие способны вырабатывать его лишь в небольшом количестве [88]. Так как основной синтез АПС происходит в клетках печени, снижение его содержания в плазме крови может быть обусловлено повреждением клеток печени вследствие тканевой гипоксии, обусловленной дыхательной недостаточностью [89].

L. B. Ware и соавт. показали, что у пациентов с ОРДС концентрация АПС в плазме крови была снижена, в то время как ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) — повышена, по сравнению с контрольной группой пациентов с кардиогенным отеком легких [90]. Сообщается, что низкая концентрация АПС и высокая PAI-1 ассоциировались с повышенной летальностью у пациентов с ОРДС [91]. Относительно низкая активность протеина С была отмечена при COVID-19 [92]. Показано, что повышенная экс-

прессия АПС повышает защиту организма хозяина во время экспериментальной пневмококковой пневмонии [93].

T. Wop и соавт. изучили экспрессию ТМ и эндотелиального рецептора протеина С (EPCR) в легких, почках, сердцах пациентов, умерших от COVID-19. Значимая разница между контрольной группой и группой умерших от COVID-19 заключалась в снижении экспрессии ТМ и EPCR в легких [77].

В научной литературе встречаются данные о нарушениях фибринолиза и снижении активности протеина С, как гемостатических факторов риска инфаркта головного мозга. Выводы исследования R. F. Маско и соавт. дизайна случай-контроль свидетельствуют о том, что дисфункция протеина С и эндогенный фибринолиз могут способствовать повышению риска инфаркта головного мозга после недавней (≤ 1 недели) инфекции [94].

Анализируя механизмы гемостаза при инфекционных заболеваниях, следует учитывать генетическую предрасположенность к тромбообразованию. Выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы протеина С, фактора V (например, мутация Лейдена) и ингибитора активатора плазминогена-1 связаны с повышенным риском тромбоза глубоких вен, тромбозом легочной артерии, острого инфаркта миокарда и инсульта [95]. Следовательно, необходим персонализированный подход в оценке риска тромботических осложнений инфекционных респираторных заболеваний.

2. Взаимодействие системы гемостаза и врожденного иммунитета. С начала пандемии COVID-19 приобрели большую популярность и распространенность существовавшие ранее термины «тромбовоспаление» и «иммунотромбоз». Первые упоминание о «тромбовоспалении» встречаются с 1990-х гг. в экспериментальных работах на моделях церебральной воздушной эмболии. Было высказано предположение, что повреждение эндотелия сосудов головного мозга является результатом вторичных реакций, заключающихся во взаимодействии воздушных эмболов с элементами крови (тромбоцитами, лейкоцитами), фибриногеном и эндотелием, что приводит к локальному отложению фибрина и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию. Таким образом, чтобы описать процесс тромбообразования с выраженной клеточной реакцией, авторы использовали такое понятие, как «тромбовоспалительная» реакция [96].

Позже, с появлением большого количества доказательств участия иммунной системы, в частности белков системы комплемента, в процессе тромбообразования, возникли предпо-

сылки для введения термина, охватывающего взаимодействие иммунной системы и гемостаза [97]. Так, в 2013 г. появился термин «иммунотромбоз» [98]. Наиболее часто эти термины употребляются в исследованиях, посвященных патогенезу тромбозов легочной артерии при ОРДС. Однако, взаимодействие системы гемостаза и врожденного иммунитета является неотъемлемым компонентом тромбообразования, что было изучено еще до появления термина «иммунотромбоз» [99–102].

2.1. Внеклеточные ловушки нейтрофилов, фактор фон Виллебранда, ADAMTS-13. Связь острых инфекций с увеличением риска тромботических осложнений, включая ишемический инсульт, в последнее время все чаще объясняют механизмами врожденного иммунитета, в частности, особое внимание уделяется нейтрофильным внеклеточным ловушкам (neutrophil extracellular traps, NETs) [103]. Известно, что нейтрофилы убивают вторгшиеся микроорганизмы с помощью двух стратегий: фагоцитоза и дегрануляции [104]. В исследовании О. Porembskaya и соавт. на крысах с нормальным количеством нейтрофилов и нейтропенией показано, что у животных с нейтропенией не было обнаружено тромбов в легочной артерии. Нейтропения вызвала существенное уменьшение размера тромба в нижней полой вене и замедляла переход от свежего фибрина к зрелому фибрину и соединительной ткани внутри тромба [105].

Нетоз (NETosis) — является одним из механизмов участия нейтрофилов в тромбозе. V. Brinkmann и соавт. впервые сообщили о нетозе, как об антимикробной стратегии нейтрофилов, с помощью которой сетчатая структура хроматина с гистонами и гранулированными белками высвобождаются из нейтрофилов во внеклеточное пространство для захвата и уничтожения бактерий и защиты хозяина от инфекции [106].

S. Massberg и соавт. показали, что сериновые протеазы, нейтрофильная эластаза и катепсин G, способствуют коагуляции и тромбообразованию, индуцируя ТФ — фактор XII-зависимую коагуляцию и подавляя эндогенные антикоагулянты [71]. Внеклеточная ДНК, полученная из NETs, опосредует выработку тромбина в FXII- или FXI-зависимом пути. Гистоны индуцируют образование тромбина в обогащенной тромбоцитами плазме (PRP) путем активации тромбоцитов через TLR2 и TLR4 [107]. Кроме того, гистоны, особенно H4, напрямую взаимодействуют с тромбоцитами и активируют интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ на поверхности тромбоцитов, индуцируя последующую фибриноген-опосредованную агрегацию тромбоцитов [108].

Неконтролируемое образование NETs может привести к повреждению эндотелиальных

клеток опосредованно через NET-ассоциированные протеазы, дефензины и гистоны. Повреждение эндотелия и высвобождение фактора фон Виллебранда (VWF) из телец Вайбеля Паладе способствует тромбообразованию.

VWF вырабатывается и секретируется эндотелиальными клетками, мегакариоцитами и тромбоцитами. Большая часть VWF (80–90%) в плазме крови продуцируется эндотелиальными клетками. VWF захватывает циркулирующие тромбоциты в местах повреждения сосудов и опосредует последующую активацию и агрегацию тромбоцитов [109]. Активность VWF зависит от его размера. Сверхбольшие мультимеры VWF (UL-VWF), высвобождаемые эндотелиальными клетками в ответ на повреждающие эндотелий факторы, могут спонтанно рекрутировать избыточное количество циркулирующих тромбоцитов и других клеток крови, способствуя развитию тромбоза [110].

Металлопротеаза ADAMTS13 (англ., a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) специфически расщепляет связь Tyr1605-Met1606 в домене VWF A2 для регуляции размера и активности мультимеров VWF, предотвращая образование тромбов [111]. VWF напрямую связывает и иммобилизует внеклеточную ДНК, высвобождаемую из лейкоцитов [112]. Так как NETs и VWF участвуют в процессе воспаления, взаимодействие между NETs и VWF может способствовать развитию тромбоза при инфекционных заболеваниях. Увеличение содержания NETs снижает активность ADAMTS13, способствуя образованию UL-VWF, что приводит к формированию порочного круга [113].

NETs представляют собой очень большие структуры и могут способствовать стабильности тромба аналогично фактору фон Виллебранда и фибрину. *In vitro* показано, что NETs обеспечивают каркас для свертков крови, устойчивый к тромболизису [114]. Выявлено, что отдельные ДНК и гистоны обладают более выраженным прокоагулянтным эффектом чем интактные NETs [115].

Увеличение содержания фактора VWF в сочетании со снижением содержания ADAMTS-13 в плазме крови отмечено при респираторных инфекционных заболеваниях как вирусной, так и бактериальной этиологии [34]. Дисбаланс VWF и ADAMTS-13 объясняют относительным дефицитом ADAMTS-13 в связи со значительным повышением уровня VWF [116]. Так, у пациентов с COVID-19 такой дисбаланс приводил к появлению больших мультимеров VWF, что было связано с высоким тромботическим риском [117, 118]. Важная роль VWF в развитии тромбоза при COVID-19 подтверждается значи-

тельно более интенсивным иммуногистохимическим (ИГХ) окрашиванием VWF в эндотелии сосудов легких у пациентов с тромботическими осложнениями, чем у пациентов без тромботических осложнений [119].

У пациентов с внутрибольничной пневмонией также наблюдается состояние дисбаланса прокоагулянтов, в частности соотношение VWF/ADAMTS13 у больных пневмонией было выше, чем у здоровых участников исследования [34]. Сообщалось о способности наиболее распространенного возбудителя пневмонии *Streptococcus pneumoniae* индуцировать экзоцитоз телец Вейбеля–Палада и высвобождение VWF и интерлейкина 8 (IL-8) из эндотелиальных клеток легких [120]. Показано, что инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus*, ассоциирована с увеличением содержания NETs и VWF, а также со снижением активности ADAMTS13 [121]. Учитывая, что пациенты с тяжелым течением острых респираторных инфекций могут нуждаться в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), которая сама по себе связана со многими осложнениями, включая тромботические [122, 123], необходимо учитывать исследования, показавшие увеличение экспрессии VWF в эндотелии пациентов, находящихся на ИВЛ [124].

Роль NETs отмечают в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности в формировании атеросклеротических бляшек, артериальных и венозных тромбозах, а также в развитии и прогрессировании аневризм [125]. Значительное повышение маркеров NETs было обнаружено в плазме у пациентов с ишемическим инсультом [126].

Избыток нейтрофилов и NETs наблюдается почти во всех тромбах, полученных от пациентов с ишемическим инсультом [127]. Воздействие на NETs с помощью ДНКазы I или Cl-амидина в эксперименте, значительно ингибировало артериальный тромбоз и улучшало исход инсульта [128]. Эксперименты *in vitro* показали, что добавление внеклеточной ДНК и гистонов к фибрину увеличивает толщину, жесткость и стабильность фибриновой сети, что затрудняет тромболизис [129].

Исследование R.B. Patel и соавт. подтвердило роль дисбаланса VWF — ADAMTS13 в тяжести инсульта при респираторных инфекциях в эксперименте. Так, у мышей с генетическим дефицитом *Vwf*^{-/-}, инфицированных *S. aureus* или SARS-CoV-2, наблюдалось снижение числа инфарктов и улучшение функциональных исходов, в то время как у инфицированных мышей с генетическим дефицитом *Adamts13*^{-/-} наблюдалась большая тяжесть инсульта [130]. Исследование на пациентах также подтвердило влияние предшествующей ишемическому инсульту

инфекции SARS-CoV-2 на биомаркеры коагуляции и нетоза, ведущие к дисбалансу по оси VWF-ADAMTS13 [131].

2. Активация тромбоцитов. Сложное взаимодействие между NETs и тромбоцитами, характеризуется способностью компонентов NETs усиливать агрегацию и активацию тромбоцитов, которые, в свою очередь, при определенных условиях могут активировать нейтрофилы с образованием NETs [132]. На поверхности тромбоцитов представлен широкий спектр функциональных рецепторов PRR (Pattern Recognition Receptors), включая TLR и Fc-рецепторы. В ответ на внедрение патогена активированные тромбоциты выделяют свои гранулы, содержащие различные иммуномодулирующие и антимикробные молекулы, которые либо способствуют дифференцировке и активации иммунных клеток, либо могут непосредственно убивать патогены [133]. Было показано, что тромбоциты взаимодействуют с грамотрицательными и грамположительными бактериями. ЛПС усиливает реакцию тромбоцитов через взаимодействие с TLR4 [134].

M. Mirsaeidi и соавт. показали независимую связь тромбоцитоза с увеличением длительности пребывания в стационаре и летальностью у пациентов с внебольничной пневмонией [135]. Повышенная реактивность и активация тромбоцитов по сравнению с контрольной группой была отмечена у пациентов с вирусными респираторными инфекциями, включая COVID-19 [136, 137]. P.D. McMullen и соавт. провели иммуногистохимическое исследование аутопсийного материала легких пациентов, умерших от COVID-19, гриппа, бактериальных и грибковых инфекций с использованием антител к CD61. Почти во всех образцах наблюдалось увеличение площади ИГХ-окрашивания CD61 по сравнению с контрольной легочной тканью. Площадь окрашивания CD61 при инфекции COVID-19 была выше, чем при гриппе, но все же сопоставима со многими другими инфекционными заболеваниями. Наибольшая площадь окрашивания CD61 наблюдалась в случаях аспирационной пневмонии, инфекции, вызванной золотистым стафилококком, и бластомикоза [138].

3. Роль инфекций в развитии атеротромбоза и нестабильности атеросклеротических бляшек. Гипотеза, предполагающая патогенетическую связь между инфекцией и атеросклерозом, существует довольно давно. Предполагается, что как вирусные, так и бактериальные патогены могут быть связаны с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с нарушением стабильности атеросклеротической бляшки [139]. Учитывая высокую распространенность атеросклероза, по-

нимание механизмов воздействия инфекции на имеющиеся у пациента атеросклеротические изменения сосудов имеет важное значение. Ранее мы показали, что пациенты с COVID-19, умершие от ишемического инсульта, имели тяжелую сердечно-сосудистую коморбидность, в частности атеросклероз и стеноз артерий основания головного мозга [17, 140].

Наиболее убедительные доказательства взаимосвязи атеросклероза и инфекций представлены в отношении *Chlamydia pneumoniae*. R. Ezzahiri и соавт. описали повышенную Т-клеточную инфильтрацию и прогрессирование атеросклеротических бляшек у инфицированных *Chlamydia pneumoniae* мышей с гиперхолестеринемией [141]. В настоящее время считается, что прогрессирование бляшек не является непрерывным процессом. Следовательно, предполагается, что повторные инфекции в течение жизни связаны с несколькими эпизодами повышенной инфильтрации Т-клеток, что способствует ремоделированию состава бляшек. Бактериальные антигены *Chlamydia pneumoniae* персистируют в тканях и остаются доступными для иммунокомпетентных клеток, что сопровождается клеточной реакцией в течение как минимум 4-х недель. Линии Т-клеток, полученные из бляшек сонной артерии, показали антигенную специфичность к антигенам хламидий примерно в 50% бляшек [142]. Сравнительное исследование стенок аорты, коронарной и базилярной артерий выявило внутри- и внеклеточное отложение *Chlamydia pneumoniae* в нестабильных атеросклеротических бляшках, которые характеризовалась инфильтрацией капы и интимы, прилегающей к атероматозному ядру, инфильтрацией моноклеарными, преимущественно Т-клетками. *Chlamydia pneumoniae* не были обнаружены в интима неизмененных участков сосудистой стенки, а в стабильных атеросклеротических бляшках было выявлено незначительное количество [143].

Показано, что пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, изменяет характеристики бляшки и способствует ремоделированию стенки аорты у мышей с гиперхолестеринемией [144].

М. Boumegouas и соавт. впервые продемонстрировали связывание бактерий *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* с кристаллами холестерина, что частично раскрывает механизм адгезии бактерий к атеросклеротическим бляшкам и их дестабилизации [145]. Показано, что флагеллярный белок FlgE *Pseudomonas aeruginosa* индуцирует поглощение липидов макрофагами и провоспалительные реакции, опосредованные передачей сигналов ATP5B/NF-kB/AP-1 [146].

В. В. Lanter и соавт. показали, что бактерии образуют отложения биопленки в бляшках сонных артерий, которые при воздействии физиологически значимых уровней норадреналина в присутствии трансферрина могут диспергироваться с высвобождением бактериальных ферментов. Авторы предполагают, что эти ферменты могут повреждать окружающие ткани и способствовать разрыву бляшек. Таким образом, это исследование показывает потенциальную связь между инфекциями, атеротромбозом и состояниями, сопровождающимися повышением адреналина [147].

Нельзя исключить роль локального перекрестно-реактивного иммунного ответа в атеросклеротических бляшках человека. Выявлена перекрестная реакция с бактериальными белками внешней мембраны *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae* и с трансгелином, белком цитоскелета, участвующим в атерогенезе [148].

В отношении некоторых вирусов также получены данные, обосновывающие их участие в патогенезе атеросклероза и дестабилизации бляшек. Нейраминидаза, группа ферментов, расщепляющих сialовую кислоту во время выхода вируса из клетки-хозяина, может индуцировать десиалирование липопротеидов, увеличивать поглощение липопротеидов низкой плотности и, таким образом, способствовать прогрессированию атеросклероза [149–151]. Описан механизм дестабилизации уязвимых атеросклеротических бляшек в артерии, опосредованный увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы-13 (MMP-13) при гриппе А [152].

В некоторых исследованиях значимая роль в повреждении сосудов отводится инфицированию периваскулярной жировой ткани (ПЖТ). В физиологических условиях ПЖТ обладает мощными антиатерогенными свойствами, опосредованными его способностью секретировать различные биологически активные факторы, которые участвуют в термогенезе и метаболизме жирных кислот. При патологических состояниях ПЖТ теряет свою термогенную способность и выделяет адипокины, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию, инфильтрацию воспалительными клетками, способствуя развитию атеросклероза [153, 154].

Показано, что содержание мРНК гриппа А в ПЖТ аорты у мышей было в ~4–8 раз выше, чем в стенке сосуда. Инфекция также увеличивала количество моноцитов Ly6Clow, Ly6Chigh в стенке сосуда, после чего следовала более интенсивная инфильтрация моноцитов в ПЖТ [155].

4. Ишемический инсульт вследствие тромбоза легочных вен. Патогенез тромбоза легочных артерий и вен при респираторных инфекциях подробно описан.

Локальные легочные факторы, связанные с повреждением эндотелиоцитов, альвеолоцитов, отложением фибрина, отеком легких в совокупности с системными нарушениями гемостаза, характерными для инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, особенно тяжелого течения, способствуют образованию тромбов в сосудистом русле легких. Тромбоз легочных вен может стать причиной тромбоэмболического инсульта. Однако, связь между инфекцией и тромбозом легочных вен часто упускается из виду.

Опубликован ряд клинических сообщений о тромбоэмболии из вен легких при респираторных инфекциях, в том числе при COVID-19 [156–159]. Анализ тромбофлебических осложнений COVID-19, выявил тромбозы вен легких у 5,8% умерших [18].

Необходимо обратить внимание на то, что легочные вены являются самым проксимальным источником тромбоэмболии. Следовательно, тщательная оценка легочных вен должна проводиться во всех случаях артериальной тромбоэмболии [160]. Понимание данного механизма тромбоэмболии важно, как для клиницистов, так и для врачей-патологоанатомов, особенно в тех случаях, когда не удается установить источник эмболии.

Заключение

Патогенез ишемического инсульта при острых инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей находится на пересечении альтерации, воспаления, иммунопатологических процессов и нарушения кровообращения. На основании анализа литературы, очевидно, что как бактериальная, так и вирусная инфекция,

несмотря на различия в механизмах воздействия на иммунную систему и гемостаз, могут инициировать прокоагулянтное состояние, опосредованное тканевым фактором, фактором фон Виллебранда, активацией тромбоцитов, нейтрофильных внеклеточных ловушек и снижением активности эндогенных антикоагулянтов.

Инфекционный процесс, локализованный в легких, характеризующийся повреждениями эндотелия сосудов легких, альвеолоцитов, внутриальвеолярным отложением фибрина, отеком, клеточной инфильтрацией, в совокупности с нарушениями гемостаза создает условия для формирования тромбов в сосудах легких.

Таким образом, легочные вены и венулы могут являться источником тромбоэмболии сосудов головного мозга. Этот механизм развития тромбоэмболического инсульта во многом объясняет случаи острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей без сердечно-сосудистых факторов риска. Другой механизм ишемического инсульта связан с прямым или опосредованным воздействием патогенов на стабильность атеросклеротических бляшек в сосудах головного мозга, что в совокупности с прокоагулянтным дисбалансом, приводит к формированию атеротромбоза.

Понимание механизмов ишемического инсульта при респираторных инфекционных заболеваниях имеет важное значение для разработки целенаправленных терапевтических стратегий и улучшения результатов лечения пациентов. Клиническая настороженность относительно ишемического инсульта при острых инфекционных заболеваниях легких, является необходимым условием ведения таких пациентов.

Литература

1. Miller E. C., Elkind M. S. V. Infection and stroke: an update on recent progress. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (1): 2. DOI: 10.1007/s11910-015-0602-9. PMID: 26677196.
2. Collins S. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep.* 1932; 47: 2159–2189.
3. Meier C. R., Jick S. S., Derby L. E., Vasilakis C., Jick H., Meier C., Jick S., et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet.* 1998; 351 (9114): 1467–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736 (97)11084-4. PMID: 9605802.
4. Clayton T. C., Capps N. E., Stephens N. G., Wedzicha J. A., Meadw T. W. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart.* 2005; 91 (12): 1601–1602. DOI: 10.1136/hrt.2004.046920. PMID: 16287745.
5. Clayton T. C., Thompson M., Meade T. W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Europ Heart J.* 2007; 29 (1): 96–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm516. PMID: 18063596.
6. Fu M., Wong K. S., Lam W. W. M., Wong G. W. K. Middle cerebral artery occlusion after recent mycoplasma pneumoniae infection. *J Neurol Sci.* 1998; 157 (1): 113–115. DOI: 10.1016/S0022-510X (98)00074-4. PMID: 9600687.
7. Fullerton H. J., Hills N. K., Elkind M. S. V., Dowling M. M., Wintermark M., Glaser C. A., Tan M., et al. Infection, vaccination, and childhood arterial ischemic stroke: Results of the VIPS study. *Neurol.* 2015; 85 (17): 1459–66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002065. PMID: 26423434.
8. Amlie-Lefond C., Fullerton H. Rashes, sniffles, and stroke: a role for infection in ischemic stroke of childhood. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10 (2): 67–75. DOI: 10.2174/187152610790963465. PMID: 20166975.
9. Kutleša M., Tešović G., Knezović I., Miše B., Višković K., Barišić N. Ischemic stroke associated with adenoviral infection in a 4-year-old boy. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121 (23–24): 776–779. DOI: 10.1007/s00508-009-1286-4. PMID: 20047116.
10. Cao Q., Yang F., Zhang J., Liang H., Liu X., Wang H. Features of childhood arterial ischemic stroke in China. *Fetal Pediatr Pathol.* 2019; 38 (4): 317–25. DOI: 10.1080/15513815.2019.1588438. PMID: 30890011.
11. Grau A. J., Bugge F., Hacke W. Infektionskrankheiten als ursache und risikofaktor für zerebrovaskuläre ischämien. [Infectious diseases as a cause and risk factor for cerebrovascular ischemia]. *Nervenarzt.* 1996; 67 (8): 639–49. DOI: 10.1007/s001150050036. PMID: 8805109.
12. Grau A. J., Bugge F., Heindl S., Steichen-Wiehn C., Banerjee T., Maiwald M., Rohlf M., et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke.* 1995; 26 (3): 373–9. DOI: 10.1161/01.STR.26.3.373. PMID: 7886709.
13. Boehme A. K., Luna J., Kulick E. R., Kamel H., Elkind M. S. V. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018; 5 (4): 456–463. DOI: 10.1002/acn3.545. PMID: 29687022.
14. Merkler A. E., Parikh N. S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., et al. Risk of ischemic stroke in patients with COVID-19 versus patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020. DOI: 10.1101/2020.05.18.20105494. PMID: 32614385.
15. Ward A., Sarraju A., Lee D., Bhasin K., Gad S., Beutel R., Chang S., et al. COVID-19 is associated with higher risk of venous thrombosis,

- but not arterial thrombosis, compared with influenza: Insights from a large US cohort. *PLoS ONE*. 2022; 17 (1): e0261786. DOI: 10.1371/journal.pone.0261786. PMID: 35020742.
16. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022; 269 (4): 1731–40. DOI: 10.1007/s00415-021-10837-7. PMID: 34652503.
 17. Babkina A. S., Yadgarov M. Ya., Lyubomudrov M. A., Ostrova I. V., Volkov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., et al. Morphologic findings in the cerebral cortex in COVID-19: association of microglial changes with clinical and demographic variables. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1407. DOI: 10.3390/biomedicines11051407. PMID: 37239078.
 18. Babkina A. S., Yadgarov M. Y., Volkov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Golubev A. M. Spectrum of thrombotic complications in fatal cases of COVID-19: focus on pulmonary artery thrombosis in situ. *Viruses*. 2023; 15 (8): 1681. DOI: 10.3390/v15081681. PMID: 37632023.
 19. De Souza A. M. L. B., De Araújo E. F., Junior N. C., Raimundo A. C. S., Pereira A. C., De Castro Meneghim M. Association between SARS-CoV-2 and stroke: perspectives from a metaumbrella-review. *BMC Neurol*. 2025; 25 (1): 97. DOI: 10.1186/s12883-025-04041-7. PMID: 40055630.
 20. Wang J. E.-H., Tsai S.-J., Wang Y.-P., Chen T.-J., Wang T.-J., Chen M.-H. Bacterial pneumonia and stroke risk: a nationwide longitudinal follow-up study. *Curr Neurol Res*. 2023; 20 (5): 578–85. DOI: 10.2174/011567202680736240108093755. PMID: 38288840.
 21. Zurrú M. C., Alonzo C., Brescacin L., Romano M., Cámara L. A., Waisman G., Cristiano E., et al. Recent respiratory infection predicts atherothrombotic stroke: case-control study in a Buenos Aires healthcare system. *Stroke*. 2009; 40 (6): 1986–1990. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.535559. PMID: 19359651.
 22. Paganini-Hill A., Lozano E., Fischberg G., Barreto M. P., Rajamani K., Ameriso S. F., Heseltine P. N. R., et al. Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. *Stroke*. 2003; 34 (2): 452–457. DOI: 10.1161/01.STR.0000053451.28410.98. PMID: 12574559.
 23. Taylor L. D., Ameen O. S., Zaharie S.-D. Complete clinicopathological case report of a young patient dying of COVID-19-related stroke. *Am J Forensic Med Pathol*. 2021; 42 (2): 160–163. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000668.
 24. Beach T. G., Sue L. I., Intorcía A. J., Glass M. J., Walker J. E., Arce R., Nelson C. M., et al. Acute brain ischemia, infarction and hemorrhage in subjects dying with or without autopsy-proven acute pneumonia *MedRxiv [Preprint]*. 2021; 22.21254139. DOI: 10.1101/2021.03.22.21254139. PMID: 33791728.
 25. Арипов А. Н., Каюмов У. К., Иноятлова Ф. Х., Хидоятлова М. Р. Роль легких в системе гемостаза (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 411–416. Aripov A. N., Kayumov U. K., Inoyatova F. Kh., Khidoyatova M. R. Role of lungs in the hemostasis system (review of literature). *Klin Lab Diagn*. 2021; 66 (7): 411–416. (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-411-416. PMID: 34292683.
 26. Bos L. D. J., Ware L. B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022; 400 (10358): 1145–56. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22)01485-4. PMID: 36070787.
 27. Stroo I., Ding C., Novak A., Yang J., Roelofs J. J. T. H., Meijers J. C. M., Revenko A. S., et al. Inhibition of the extrinsic or intrinsic coagulation pathway during pneumonia-derived sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 315 (5): L799–809. DOI: 10.1152/ajplung.00014.2018. PMID: 30136609.
 28. Horan J. T., Francis C. W., Falsey A. R., Kolassa J., Smith B. H., Hall W. J. Prothrombotic changes in hemostatic parameters and C-reactive protein in the elderly with winter acute respiratory tract infections. *Thromb Haemost*. 2001; 85 (2): 245–249. PMID: 11246541.
 29. Van Wissen M., Keller T. T., Van Gorp E. C. M., Gerdes V. E. A., Meijers J. C. M., Van Doornum G. J. J., Büller H. R., et al. Acute respiratory tract infection leads to procoagulant changes in human subjects. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (7): 1432–1434. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04340.x. PMID: 21605331.
 30. Milbrandt E. B., Reade M. C., Lee M., Shook S. L., Angus D. C., Kong L., et al. GenIMS Investigators. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*. 2009; 15 (11–12): 438–45. DOI: 10.2119/molmed.2009.00091. PMID: 19753144.
 31. Tan C. W., Wong W. H., Cheen M. H. H., Chu Y. M. H., Lim S. S., Ng L. C. K., Yoo D. G. D., et al. Assessment of aPTT-based clot waveform analysis for the detection of haemostatic changes in different types of infections. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 14186. DOI: 10.1038/s41598-020-71063-1. PMID: 32843693.
 32. Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti E., Brazzi L., Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020; 46 (6): 1099–1102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2. PMID: 32291463.
 33. Mattila K. J., Valtonen V. V., Nieminen M. S., Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998; 26 (3): 719–734. DOI: 10.1086/514570. PMID: 9524851.
 34. Tripodi A., Rossi S. C., Clerici M., Merati G., Scalabrino E., Mancini L., Baronciani L., et al. Pro-coagulant imbalance in patients with community acquired pneumonia assessed on admission and one month after hospital discharge. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*. 2021; 59 (10): 1699–708. DOI: 10.1515/cclm-2021-0538. PMID: 34192831.
 35. Eilertsen K.-E., Østerud B. Tissue factor: (patho)physiology and cellular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15 (7): 521–38. DOI: 10.1097/00001721-200410000-00001. PMID: 15389118.
 36. Musher D. M., Rueda A. M., Kaka A. S., Mapara S. M. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (2): 158–65. DOI: 10.1086/518849. PMID: 17578773.
 37. Pieralli E., Vannucchi V., Nozzoli C., Augello G., Dentali F., De Marzi G., Uomo G., et al. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 116. DOI: 10.1186/s12879-021-05781-w. PMID: 33494707.
 38. Africano H. E., Serrano-Mayorga C. C., Ramirez-Valbuena P. C., Bustos I. G., Bastidas A., Vargas H. A., Gómez S., et al. Major adverse cardiovascular events during invasive pneumococcal disease are serotype dependent. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (11): e711–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa1427. PMID: 32964223.
 39. Guan X. R., Jiang L. X., Ma X. H. Relationship between *Mycoplasma pneumoniae* infection and acute myocardial infarction. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2008; 20 (4): 236–237. (Chinese). PMID: 18419961.
 40. Momiyama Y., Ohmori R., Taniguchi H., Nakamura H., Ohsuzu F. Association of mycoplasma pneumoniae infection with coronary artery disease and its interaction with chlamydial infection. *Atherosclerosis*. 2004; 176 (1): 139–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.019. PMID: 15306186.
 41. Long B., Brady W. J., Koefman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (7): 1504–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. PMID: 32317203.
 42. Del Prete A., Conway F., Della Rocca D. G., Biondi-Zoccai G., De Felice F., Musto C., Picichè M., et al. COVID-19, acute myocardial injury, and infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2022; 14 (1): 29–39. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.004. PMID: 35221083.
 43. Joshi R. J., Williams A., Manuel A., Brown J. S., Chambers R. C. Targeting coagulation activation in severe COVID-19 pneumonia: lessons from bacterial pneumonia and sepsis. *Eur Respir Rev*. 2020; 29 (157): 200240. DOI: 10.1183/16000617.0240-2020. PMID: 33004529.
 44. Coughlin S. R. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000; 407 (6801): 258–64. DOI: 10.1038/35025229. PMID: 11001069.
 45. Bastarache J. A., Wang L., Geiser T., Wang Z., Albertine K. H., Matthay M. A., Ware L. B. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax*. 2007; 62 (7): 608–16. DOI: 10.1136/thx.2006.063305. PMID: 17356058.
 46. Levi M., van der Poll T., Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth J Med*. 2012; 70 (3): 114–120. PMID: 22516575.
 47. Rijneveld A. W., Weijer S., Bresser P., Florquin S., Vlasuk G. P., Rote W. E., Spek C. A., et al. Local activation of the tissue factor-VIIa pathway in patients with pneumonia and the effect of inhibition of this pathway in murine pneumococcal pneumonia. *Crit Care Med*. 2006; 34 (6): 1725–1730. DOI: 10.1097/01.CCM.0000218807.20570.C2. PMID: 16625114.
 48. Beutler B., Rietschel E. Th. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3 (2): 169–76. DOI: 10.1038/nri1004. PMID: 12563300.
 49. Weidenmaier C., Peschel A. Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in gram-positive physiology and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6 (4): 276–287. DOI: 10.1038/nrmicro1861. PMID: 18327271.
 50. Hoogerwerf J. J., De Vos A. F., Bresser P., Van Der Zee J. S., Pater J. M., De Boer A., Tanck M., et al. Lung inflammation induced by lipoteichoic acid or lipopolysaccharide in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (1): 34–41. DOI: 10.1164/rccm.200708-1261OC. PMID: 18403723.
 51. Hoogerwerf J. J., de Vos A. F., Levi M., Bresser P., van der Zee J. S., Draing C., von Aulock S., van der Poll T. Activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the human lung on bronchial instillation of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide. *Crit Care*

- Med.* 2009; 37 (2): 619-625. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819584f9. PMID: 19114879.
52. Van der Poll T. Tissue factor as an initiator of coagulation and inflammation in the lung. *Crit Care*. 2008; 12 Suppl 6 (Suppl 6): S3. DOI: 10.1186/cc7026. PMID: 19105796.
 53. Antoniak S., Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood*. 2014; 123 (17): 2605–13. DOI: 10.1182/blood-2013-09-526277. PMID: 24632711.
 54. Antoniak S., Tatsumi K., Hisada Y., Milner J. J., Neidich S. D., Shaver C. M., Pawlinski R., et al. Tissue factor deficiency increases alveolar hemorrhage and death in influenza A virus-infected mice. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (6): 1238–1248. DOI: 10.1111/jth.13307. PMID: 26947929.
 55. Shibamiya A., Hersemeyer K., Schmidt Wöll T., Sedding D., Daniel J.-M., Bauer S., Koyama T., et al. A key role for toll-like receptor-3 in disrupting the hemostasis balance on endothelial cells. *Blood*. 2009; 113 (3): 714–722. DOI: 10.1182/blood-2008-02-137901. PMID: 18971420.
 56. Mackman N., Antoniak S., Wolberg A. S., Kasthuri R., Key N. S. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40 (9): 2033–44. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314514. PMID: 32657623.
 57. DiNicolantonio J. J., McCarty M. Thrombotic complications of COVID-19 may reflect an upregulation of endothelial tissue factor expression that is contingent on activation of endosomal NADPH oxidase. *Open Heart*. 2020; 7 (1): e001337. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001337. PMID: 32532805.
 58. Choi G., Schultz M. J., Van Till J. W. O., Bresser P., van der Zee J. S., Boermeester M. A., Levi M., et al. Disturbed alveolar fibrin turnover during pneumonia is restricted to the site of infection. *Eur Respir J*. 2004; 24 (5): 786–9. DOI: 10.1183/09031936.04.00140703. PMID: 15516673.
 59. Bastarache J. A., Fremont R. D., Kropski J. A., Bossert F. R., Ware L. B. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 297 (6): L1035–41. DOI: 10.1152/ajplung.00214.2009. PMID: 19700643.
 60. Choi G., Wolthuis E. K., Bresser P., Levi M., Van Der Poll T., Dzolic M., Vroom M. B., et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology*. 2006; 105 (4): 689–695. DOI: 10.1097/00000542-200610000-00013. PMID: 17006066.
 61. Iacoviello L., Di Castelnuovo A., De Curtis A., Agnoli C., Frasca G., Mattiello A., Mattullo G., et al. Circulating tissue factor levels and risk of stroke: findings from the EPICOR study. *Stroke*. 2015; 46 (6): 1501–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008678. PMID: 25931463.
 62. Tatsumi K., Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22 (6): 543–9. DOI: 10.5551/jat.30940. PMID: 26016513.
 63. Ito T., Kakuuchi M., Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. *Crit Care*. 2021; 25 (1): 95. DOI: 10.1186/s13054-021-03524-6. PMID: 33685461.
 64. Ito T., Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 168–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04319.x. PMID: 21781252.
 65. Urano T., Castellino F. J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J Thromb Haemost*. 2018; 16 (8): 1487–97. DOI: 10.1111/jth.14157. PMID: 29779246.
 66. Bajaj M. S., Kuppuswamy M. N., Manepalli A. N., Bajaj S. P. Transcriptional expression of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin and von Willebrand factor in normal human tissues. *J Thromb Haemost*. 1999; 82 (3): 1047–1052. PMID: 10494762.
 67. Bastarache J. A., Wang L., Wang Z., Albertine K. H., Matthay M. A., Ware L. B. Intra-alveolar tissue factor pathway inhibitor is not sufficient to block tissue factor procoagulant activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (5): L874–81. DOI: 10.1152/ajplung.00372.2007. PMID: 18310227.
 68. van den Boogaard F. E., van 't Veer C., Roelofs J. J. T. H., Meijers J. C. M., Schultz M. J., Broze Jr G., van der Poll T. Endogenous tissue factor pathway inhibitor has a limited effect on host defense in murine pneumococcal pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2015; 114 (07): 115–122. DOI: 10.1160/TH14-12-1053. PMID: 25832548.
 69. Higuchi D. A., Wun T. C., Likert K. M., Broze G. J. Jr. The effect of leukocyte elastase on tissue factor pathway inhibitor. *Blood*. 1992; 79 (7): 1712–1719. PMID: 1558967.
 70. Yun T. H., Cott J. E., Tapping R. I., Slauch J. M., Morrissey J. H. Proteolytic inactivation of tissue factor pathway inhibitor by bacterial
 - omptins. *Blood*. 2009; 113 (5): 1139–48. DOI: 10.1182/blood-2008-05-157180. PMID: 18988866.
 71. Massberg S., Gahl L., von Bruehl M.-L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med*. 2010; 16 (8): 887–896. DOI: 10.1038/nm.2184. PMID: 20676107.
 72. Maroney S. A., Mast A. E. Tissue factor pathway inhibitor and bacterial infection. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (1): 119–121. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04111.x. PMID: 21210950.
 73. De Moerloose P., De Benedetti E., Nicod L., Vifian C., Reber G. Procoagulant activity in bronchoalveolar fluids: No relationship with tissue factor pathway inhibitor activity. *Thromb Res*. 1992; 65 (4–5): 507–18. DOI: 10.1016/0049-3848 (92)90202-L. PMID: 1615494.
 74. El Solh A. A., Choi G., Schultz M. J., Pineda L. A., Mankowski C. Clinical and hemostatic responses to treatment in ventilator-associated pneumonia: role of bacterial pathogens. *Crit Care Med*. 2007; 35 (2): 490–6. DOI: 10.1097/01.CCM.0000253308.93761.09. PMID: 17205031.
 75. Wunderink R. G., Laterre P.-F., Francois B., Perrotin D., Artigas A., Vidal L. O., Lobo S. M., et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (11): 1561–8. DOI: 10.1164/rccm.201007-1167OC. PMID: 21297074.
 76. Winckers K., Ten Cate H., Hackeng T. M. The role of tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis and arterial thrombosis. *Blood Rev*. 2013; 27 (3): 119–32. DOI: 10.1016/j.blre.2013.03.001. PMID: 23631910.
 77. Won T., Wood M. K., Hughes D. M., Talar M. V., Ma Z., Schneider J., Skinner J. T., et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs. *EBioMedicine*. 2022; 75: 103812. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103812. PMID: 35033854.
 78. Griffin J. H., Fernández J. A., Gale A. J., Mosnier L. O. Activated protein C. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 Suppl 1: 73–80. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02491.x. PMID: 17635713.
 79. Isshiki T., Sakamoto S., Kinoshita A., Sugino K., Kurosaki A., Homma S. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration*. 2015; 89 (3): 201–207. DOI: 10.1159/000369828. PMID: 25659984.
 80. Yin Q., Liu B., Chen Y., Zhao Y., Li C. Soluble thrombomodulin to evaluate the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Inflammation*. 2014; 37 (4): 1271–1279. DOI: 10.1007/s10753-014-9854-9. PMID: 24573987.
 81. Guo S.-C., Xu C.-W., Liu Y.-Q., Wang J.-F., Zheng Z.-W. Changes in plasma levels of thrombomodulin and D-dimer in children with different types of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013; 15 (8): 619–622. (in Chinese). PMID: 23965872.
 82. Yamazaki A., Nukui Y., Kameda T., Saito R., Koda Y., Ichimura N., Tohda S., et al. Variation in presepsin and thrombomodulin levels for predicting COVID-19 mortality. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 21493. DOI: 10.1038/s41598-023-48633-0. PMID: 38057335.
 83. Padilla S., Andreo M., Marco P., Marco-Rico A., Ledesma C., Fernández-González M., García-Abellán J., et al. Enhanced prediction of thrombotic events in hospitalized COVID-19 patients with soluble thrombomodulin. *PLoS ONE*. 2025; 20 (3): e0319666. DOI: 10.1371/journal.pone.0319666. PMID: 40106444.
 84. Rijneveld A. W., Weijer S., Florquin S., Esmon C. T., Meijers J. C. M., Speelman P., Reitsma P. H., et al. Thrombomodulin mutant mice with a strongly reduced capacity to generate activated protein C have an unaltered pulmonary immune response to respiratory pathogens and lipopolysaccharide. *Blood*. 2004; 103 (5): 1702–9. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1380. PMID: 14592828.
 85. Choi G., Schultz M. J., Levi M., van der Poll T., Millo J. L., Garrard C. S. Protein C in pneumonia. *Thorax*. 2005; 60 (8): 705–706. DOI: 10.1136/thx.2004.037341. PMID: 16061717.
 86. Esmon C. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32 (S 1): 049–60. DOI: 10.1055/s-2006-939554. PMID: 16673266.
 87. Eckle I., Seitz R., Egbring R., Kolb G., Havemann K. Protein C degradation *in vitro* by neutrophil elastase. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1991; 372 (2): 1007–14. DOI: 10.1515/bchm3.1991.372.2.1007. PMID: 1793515.
 88. Yamamoto K., Loskutoff D. J. Extrahepatic expression and regulation of protein C in the mouse. *Am J Pathol*. 1998; 153 (2): 547–555. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10)65597-6. PMID: 9708814.
 89. Warkentin T. E., Pai M. Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the un-

- recognized provocateur of ischemic limb necrosis? *J Thromb Haemost.* 2016; 14 (2): 231–235. DOI: 10.1111/jth.13219. PMID: 26662371.
90. Ware L. B., Fang X., Matthay M. A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 285 (3): L514–L521. DOI: 10.1152/ajplung.00442.2002. PMID: 12754194.
 91. Frantzeskaki E., Armaganidis A., Orfanos S. E. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration.* 2017; 93 (3): 212–25. DOI: 10.1159/000453002. PMID: 27997925.
 92. Wyjciek K., Bazan-Socha S., Celejewska-Wójcik N., Górka K., Licholai S., Polok K., Stachura T., et al. Decreased protein C activity, lower ADAMTS13 antigen and free protein S levels accompanied by unchanged thrombin generation potential in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2023; 223: 80–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.01.016. PMID: 36709678.
 93. De Boer J. D., Kager L. M., Roelofs J. J., Meijers J. C., De Boer O. J., Weiler H., Isermann B., et al. Overexpression of activated protein C hampers bacterial dissemination during pneumococcal pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (1): 559. DOI: 10.1186/s12879-014-0559-3. PMID: 25366058.
 94. Macko R. F., Ameriso S. F., Gruber A., Griffin J. H., Fernandez J. A., Barndt R., Quismorio F. P., et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke.* 1996; 27 (11): 2005–11. DOI: 10.1161/01.STR.27.11.2005. PMID: 8898806.
 95. Russell J. A. Genetics of coagulation factors in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003; 31 (Suppl): S243–7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000057870.61079.3E. PMID: 12682447.
 96. Ryu K. H., Hindman B. J., Reasoner D. K., Dexter F. Heparin reduces neurological impairment after cerebral arterial air embolism in the rabbit. *Stroke.* 1996; 27 (2): 303–310. DOI: 10.1161/01.str.27.2.303. PMID: 8571428.
 97. Sims P. J., Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. *Semin Cell Biol.* 1995; 6 (5): 275–282. DOI: 10.1006/scel.1995.0037. PMID: 8562920.
 98. Keragala C. B., Draxler D. F., McQuilten Z. K., Medcalf R. L. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.* 2018; 180 (6): 782–98. DOI: 10.1111/bjh.15062. PMID: 29265338.
 99. Lüscher E. F. Induction of platelet aggregation by immune complexes. *Ser Haematol.* 1970; 3 (4): 121–129. PMID: 4107202.
 100. Penny R., Castaldi P. A., Whited H. M. Inflammation and haemostasis in paraproteinaemias. *Br J Haematol.* 1971; 20 (1): 35–44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1971.tb00784.x. PMID: 4924493.
 101. Lisiewicz J. Rola leukocytów w biomorfiozie zakrzepów i krzepnięciu krwi [The role of leukocytes in the biomorphosis of thrombosis and blood coagulation]. *Acta Physiol Pol.* 1971; 22 (6): 785–789. (in Polish). PMID: 5292643.
 102. Levine P. H., Weinger R. S., Simon J., Scoon K. L., Krinsky N. I. Leukocyte-platelet interaction. Release of hydrogen peroxide by granulocytes as a modulator of platelet reactions. *J Clin Invest.* 1976; 57 (4): 955–63. DOI: 10.1172/JCI108372. PMID: 947961.
 103. Vazquez-Garza E., Jerjes-Sanchez C., Navarrete A., Joya-Harrison J., Rodriguez D. Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 44 (3): 377–85. DOI: 10.1007/s11239-017-1528-7. PMID: 28730407.
 104. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (2): 134–47. DOI: 10.1038/nri.2017.105. PMID: 28990587.
 105. Poremskaya O., Zinserling V., Tomson V., Toropova Y., Starikova E., Masle V., Bulavinova N., et al. Neutrophils mediate pulmonary artery thrombosis in situ. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (10): 5829. DOI: 10.3390/ijms23105829. PMID: 35628637.
 106. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532–5. DOI: 10.1126/science.1092385. PMID: 15001782.
 107. Semeraro F., Ammolio C. T., Morrissey J. H., Dale G. L., Friese P., Esmon N. L., Esmon C. T. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011; 118 (7): 1952–61. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343061. PMID: 21673343.
 108. Fuchs T. A., Bhandari A. A., Wagner D. D. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood.* 2011; 118 (13): 3708–14. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332676. PMID: 21700775.
 109. Luf A., Müller J. P., Brehm M. A. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *J Cell Physiol.* 2018; 233 (2): 799–810. DOI: 10.1002/jcp.25887. PMID: 28256724.
 110. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. Von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv.* 2019; 3 (7): 957–68. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030122. PMID: 30936056.
 111. South K., Lane D. A. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost.* 2018; 16 (1): 6–18. DOI: 10.1111/jth.13898. PMID: 29108103.
 112. Grössle S., Huck V., Pappelbaum K. I., Gorzelanny C., Aponte-Santamaria C., Baldauf C., Gräter F., et al. von Willebrand factor directly interacts with DNA from neutrophil extracellular traps. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (7): 1382–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303016. PMID: 24790143.
 113. Yang J., Wu Z., Long Q., Huang J., Hong T., Liu W., Lin J. Insights into immunothrombosis: the interplay among neutrophil extracellular trap, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Front Immunol.* 2020; 11: 610696. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610696. PMID: 33343584.
 114. Fuchs T. A., Brill A., Wagner D. D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32 (8): 1777–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242859. PMID: 22652600.
 115. Noubouossie D. F., Whelihan M. F., Yu Y.-B., Sparkenbaugh E., Pawlinski R., Monroe D. M., Key N. S. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017; 129 (8): 1021–9. DOI: 10.1182/blood-2016-06-722298. PMID: 27919911.
 116. Doevelaar A. A. N., Bachmann M., Hölzer B., Seibert F. S., Rohn B. J., Bauer F., Witzke O., et al. Von Willebrand factor multimer formation contributes to immunothrombosis in coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2021; 49 (5): e512–e520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004918. PMID: 33591004.
 117. Pham T. T., Punsawad C., Glaharn S., De Meyer S. F., Viriyavejakul P., van den Steen P. E. Release of endothelial activation markers in lungs of patients with malaria-associated acute respiratory distress syndrome. *Malar J.* 2019; 18 (1): 395. DOI: 10.1186/s12936-019-3040-3. PMID: 31796023.
 118. Favalaro E. J., Henry B. M., Lippi G. Increased V. W. F and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021; 47 (4): 400–418. DOI: 10.1055/s-0041-1727282. PMID: 33893632.
 119. Babkina A. S., Ostrova I. V., Yadgarov M. Y., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Volkov A. V., Golubev A. M. The role of Von Willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19. *Viruses.* 2022; 14 (2): 211. DOI: 10.3390/v14020211. PMID: 35215805.
 120. Lüttge M., Fulde M., Talay S. R., Nerlich A., Rohde M., Preissner K. T., Hammerschmidt S., et al. Streptococcus pneumoniae induces exocytosis of Weibel-Palade bodies in pulmonary endothelial cells. *Cell Microbiol.* 2012; 14 (2): 210–225. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2011.01712.x. PMID: 21999205.
 121. Martens C. P., Peetermans M., Vanassche T., Verhamme P., Jacquemin M., Martinod K. Peptidylarginine deiminase 4 and ADAMTS13 activity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023; 378 (1890): 20230042. DOI: 10.1098/rstb.2023.0042. PMID: 37778390.
 122. Голубев А. М., Мороз В. В., Лысенко Д. В., Кузовлев А. Н., Остапченко Д. А. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование). *Общая реаниматология.* 2006; 2 (4): 8–12. Golubev A. M., Moroz V. V., Ly-senko D. V., Kuzovlev A. N., Ostapchenko D. A. Artificial ventilation-induced acute lung lesion: experimental, morphological study. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2006; 2 (4): 8–12. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2006-4-8-12
 123. Ибадов Р. А., Сабиров Д. М., Эшонходжаев О. Д., Ибрагимов С. Х., Азизова Г. М., Угарова Т. Б. Факторы риска развития и тяжелого течения вентилятор-ассоциированного трахеобронхита у пациентов на пролонгированной искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (5): 46–52. Ibadov R. A., Sabirov D. M., Eshonkhodjaev O. D., Ibragimov S. Kh., Azizova G. M., Ugarova T. B. Risk factors for the development and severe course of ventilator-associated tracheobronchitis in patients with prolonged mechanical ventilation. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (5): 46–52. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-5-2320.
 124. Yiming M. T., Lederer D. J., Sun L., Huertas A., Issekutz A. C., Bhat-tacharya S. Platelets enhance endothelial adhesiveness in high tidal volume ventilation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008; 39 (5): 569–575. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0332OC. PMID: 18483418.
 125. Klopff J., Brostjan C., Eilenberg W., Neumayer C. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (2): 559. DOI: 10.3390/ijms22020559. PMID: 33429925.

126. Gao X., Zhao X., Li J., Liu C., Li W., Zhao J., Li Z., et al. Neutrophil extracellular traps mediated by platelet microvesicles promote thrombosis and brain injury in acute ischemic stroke. *Cell Commun Signal*. 2024; 22 (1): 50. DOI: 10.1186/s12964-023-01379-8. PMID: 38233928.
127. Laridan E., Denorme F., Desender L., Francois O., Andersson T., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K., et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann Neurol*. 2017; 82 (2): 223–232. DOI: 10.1002/ana.24993. PMID: 28696508.
128. Peca-Martínez C., Durán-Laforet V., García-Culebras A., Ostos F., Hernández-Jiménez M., Bravo-Ferrer I., Pérez-Ruiz A., et al. Pharmacological modulation of neutrophil extracellular traps reverses thrombotic stroke tPA (tissue-type plasminogen activator) resistance. *Stroke*. 2019; 50 (11): 3228–37. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026848. PMID: 31526124.
129. Longstaff C., Varjú I., Sótónyi P., Szabó L., Krumrey M., Hoell A., Bóta A., et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem*. 2013; 288 (10): 6946–56. DOI: 10.1074/jbc.M112.404301. PMID: 23293023.
130. Patel R. B., Jha A. B., Jain A., Verma A. K., Saini S., Muia J., Gurung P., et al. Imbalanced VWF-ADAMTS13 axis contributes to the detrimental impact of a preceding respiratory tract infection on stroke. *Blood Adv*. 2025; 9 (6): 1330–41. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014622. PMID: 39787593.
131. Luka N., South K., Jones R., Unsworth A. J., Coutts G., Mosneag I., Younas M., et al. The role of the VWF/ADAMTS13 Axis in the thromboinflammatory response in ischemic stroke after SARS-CoV2 infection. *Brain Behav*. 2025; 15 (2): e70348. DOI: 10.1002/brb3.70348. PMID: 39972966.
132. Li J., Geng Y., Luo Y., Sun X., Guo Y., Dong Z. Pathological roles of NETs-platelet synergy in thrombotic diseases: from molecular mechanisms to therapeutic targeting. *Int Immunopharmacol*. 2025; 159: 114934. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114934. PMID: 40418882.
133. Sharma S., Tyagi T., Antoniak S. Platelet in thrombo-inflammation: unraveling new therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022; 13: 1039843. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039843. PMID: 36451834.
134. Violi F., Cangemi R., Calviere C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (9): 1391–400. DOI: 10.1111/jth.12646. PMID: 24954194.
135. Mirsaeidi M., Peyrani P., Aliberti S., Filardo G., Bordon J., Blasi F., Ramirez J. A. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010; 137 (2): 416–20. DOI: 10.1378/chest.09-0998. PMID: 19837825.
136. Kreutz R. P., Bliden K. P., Tantry U. S., Gurbel P. A. Viral respiratory tract infections increase platelet reactivity and activation: an explanation for the higher rates of myocardial infarction and stroke during viral illness. *J Thromb Haemost*. 2005; 3 (9): 2108–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01474.x. PMID: 16102122.
137. Consolo E., Della Valle P., Saracino M., Bonora M., Donadoni G., Cicci F., Tresoldi M., et al. Platelet activation state in early stages of COVID-19. *Minerva Anestesiol*. 2022; 88 (6): 472–478. DOI: 10.23736/S0375-9393.22.16054-2. PMID: 35315619.
138. McMullen P. D., Cho J. H., Miller J. L., Husain A. N., Pytel P., Krausz T. A descriptive and quantitative immunohistochemical study demonstrating a spectrum of platelet recruitment patterns across pulmonary infections including COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2021; 155 (3): 354–63. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa230. PMID: 33174599.
139. Leinonen M., Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34 (1): 12–20. DOI: 10.1080/14017430050142341. PMID: 10816055.
140. Бабкина А. С., Голубев А. М., Острова И. В., Волков А. В., Кузовлев А. Н. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 4–15. Babkina A. S., Golubev A. M., Ostrova I. V., Volkov A. V., Kuzovlev A. N. Brain morphological changes in COVID-19. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 4–15. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-1-0.
141. Ezzahiri R., Nelissenurancken H., Kurvers H., Stassen F., Vliegen I., Grauls G., Vanpul M., et al. *Chlamydia pneumoniae* (Chlamydia pneumoniae) accelerates the formation of complex atherosclerotic lesions in Apo E3-Leiden mice. *Cardiovasc Res*. 2002; 56 (2): 269–76. DOI: 10.1016/S0008-6363 (02)00544-8. PMID: 12393097.
142. Vanderwal A. *Chlamydia pneumoniae* inside the atherosclerotic plaque — does it affect plaque inflammation and plaque progression? *Cardiovasc Res*. 2002; 56 (2): 178–80. DOI: 10.1016/S0008-6363 (02)00652-1. PMID: 12393086.
143. Pigarevskii P. V., Mal'tseva S. V., Snegova V. A., Davydova N. G., Guseva V. A. *Chlamydia pneumoniae* and immunoinflammatory reactions in an unstable atherosclerotic plaque in humans. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159 (2): 278–81. DOI: 10.1007/s10517-015-2941-6. PMID: 26085364.
144. Bartlett B., Ludewick H. P., Verma S., Corrales-Medina V. E., Waterer G., Lee S., Dwivedi G. Cardiovascular changes after pneumonia in a dual disease mouse model. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 11124. DOI: 10.1038/s41598-022-15507-w. PMID: 35778475.
145. Boumegouas M., Raju M., Gardiner J., Hammer N., Saleh Y., Al-Abcha A., Kalra A., et al. Interaction between bacteria and cholesterol crystals: implications for endocarditis and atherosclerosis. *PLoS ONE*. 2022; 17 (2): e0263847. DOI: 10.1371/journal.pone.0263847. PMID: 35180238.
146. Li Y., Zhang M., Li Y., Shen Y., Wang X., Li X., Wang Y., et al. Flagellar hook protein FlgE promotes macrophage activation and atherosclerosis by targeting ATP5B. *Atherosclerosis*. 2024; 390: 117429. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117429. PMID: 38278062.
147. Lanter B. B., Sauer K., Davies D. G. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *mBio*. 2014; 5 (3): e01206-14. DOI: 10.1128/mBio.01206-14. PMID: 24917599.
148. Canducci F., Saita D., Foglieni C., Piscopiello M. R., Chiesa R., Colombo A., Cianflone D., et al. Cross-reacting antibacterial auto-antibodies are produced within coronary atherosclerotic plaques of acute coronary syndrome patients. *PLoS ONE*. 2012; 7 (8): e42283. DOI: 10.1371/journal.pone.0042283. PMID: 22879930.
149. Demina E. P., Smutova V., Pan X., Fougerat A., Guo T., Zou C., Chakraborty R., et al. Neuraminidases 1 and 3 trigger atherosclerosis by desialylating low-density lipoproteins and increasing their uptake by macrophages. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10: e018756. DOI: 10.1161/JAHA.120.018756. PMID: 33554615.
150. Mezentssev A., Bezsonov E., Kashirskikh D., Baig M. S., Eid A. H., Orekhov A. Proatherogenic sialidases and desialylated lipoproteins: 35 years of research and current state from bench to bedside. *Biomedicine*. 2021; 9 (6): 600. DOI: 10.3390/biomedicine9060600. PMID: 34070542.
151. Jung S.-H., Lee K.-T. Atherosclerosis by virus infection — a short review. *Biomedicine*. 2022; 10 (10): 2634. DOI: 10.3390/biomedicine10102634. PMID: 36289895.
152. Lee H. S., Noh J. Y., Shin O. S., Song J. Y., Cheong H. J., Kim W. J. Matrix metalloproteinase-13 in atherosclerotic plaque is increased by influenza A virus infection. *J Infect Dis*. 2020; 221 (2): 256–66. DOI: 10.1093/infdis/jiz580. PMID: 31693113.
153. Qi X.-Y., Qu S.-L., Xiong W.-H., Rom O., Chang L., Jiang Z.-S. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 134. DOI: 10.1186/s12933-018-0777-x. PMID: 30305178.
154. Chang L., Milton H., Eitzman D. T., Chen Y. E. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. *Circ J*. 2013; 77 (1): 11–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1393. PMID: 23207957.
155. Oseghale O., Liong S., Coward-Smith M., To E. E., Erlich J. R., Luong R., Liong F., et al. Influenza A virus elicits peri-vascular adipose tissue inflammation and vascular dysfunction of the aorta in pregnant mice. *PLoS Pathog*. 2022; 18 (8): e1010703. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010703. PMID: 35930608.
156. Zheng P., Zhang N., Chen Z. Pulmonary abscess combined with pulmonary vein thrombosis and stroke: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024; 33 (1): 107461. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107461. PMID: 38000110.
157. Albrecht P., Stettner M., Hussein L., Macht S., Jander S., Mackenzie C., Oesterlee U., et al. An embologenic pulmonary abscess leading to ischemic stroke and secondary brain abscess. *BMC Neurol*. 2012; 12 (1): 133. DOI: 10.1186/1471-2377-12-133. PMID: 23121862.
158. Pasha A. K., Rabinstein A., McBane R. D. Pulmonary venous thrombosis in a patient with COVID-19 infection. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51 (4): 985–8. DOI: 10.1007/s11239-021-02388-5. PMID: 33515360.
159. Meaney J. F. M., O'Donnell J. S., Bridgewood C., Harbison J., McGonagle D. Perspective: the case for acute large vessel ischemic stroke in COVID-19 originating within thrombosed pulmonary venules. *Stroke*. 2022; 53 (7): 2411–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.038056. PMID: 35543127.
160. Ker P. J. Cryptogenic, embolic stroke — looking backstage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022; 31 (5): 106353. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106353. PMID: 35247732.

Поступила 02.07.2025

Принята 09.09.2025

Опубликовано онлайн 02.10.2025