



УДК 611.018.74:616-053:578.834.1:612.115

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.\(68\).76-81](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2025.2.(68).76-81)

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІТЕЙ ІЗ SARS-COV-2 АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ТА ЇЇ ПОРІВНЯННЯ З ПОКАЗНИКАМИ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Дудник В. М., Микитюк Ю. М.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. *Вступ.* Системне запалення та дисфункція ендотелію насамперед спостерігаються у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, що проявляється підвищеним рівнем маркерів пошкодження ендотелію, ендотелітом і коагулопатією. Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у патобіології інфекцій, спричинених SARS-CoV-2. Тим не менш, немає достатніх доказів прямого впливу SARS-CoV-2 на ендотеліальну дисфункцію у хворих, а особливо дітей, на COVID-19. Накопичені дані свідчать про те, що тяжкий перебіг COVID-19 може призвести до синдрому цитокинового шторму. Таким чином, системна прозапальна активація може опосередковано призвести до ендотеліїту, індукувати ендотеліальну дисфункцію та сприяти протромботичним явищам під час та після інфікування SARS-CoV-2.

Мета дослідження. Дослідити розвиток ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 160 дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією (основна група) та 40 здорових дітей (контрольна група). Основна група була поділена залежно від статі, віку, тяжкості перебігу хвороби, рівнів СРБ та прокальцитоніну. Для оцінки ендотеліальної дисфункції визначали рівень ендотеліну-1 та VEGF (фактор росту ендотелію судин) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA). Порушення згортальної функції оцінювали при проведенні коагулограми та Д-димеру. Результати піддавали статистичній обробці з використанням пакету SPSS Statistics 26.0, враховуючи середні значення, стандартні відхилення та критерії достовірності ($p \leq 0,05$). Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень була отримана поінформована згода батьків пацієнтів.

Результати досліджень. У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією рівень ендотеліну-1 був у 4,9 рази вищим, ніж у здорових дітей ($12,72 \pm 0,84$ пг/мл проти $2,25 \pm 0,13$ пг/мл, $p \leq 0,05$), а VEGF – у 2,3 рази вищим ($55,88 \pm 2,86$ пг/мл проти $23,53 \pm 1,23$ пг/мл, $p \leq 0,05$). Пацієнти з тяжким перебігом хвороби мали значно вищі рівні ендотеліну-1 та VEGF, ніж діти з нетяжким перебігом ($+44,55\%$ та $+66,34\%$ відповідно, $p \leq 0,05$).

Порівнюючи значення ендотеліну-1 залежно від рівня фібриногену визначено, що вірогідно вищі, на 47,74 %, значення були у пацієнтів із рівнем фібриногену в IV квартилі. Відповідно до рівнів фібриногену також вірогідно відрізнялися значення VEGF, особливо у дітей пацієнтів із рівнем фібриногену в III та IV квартилі на 63,86 % та 34,49 %.

Також необхідно відзначити вірогідну різницю у значеннях ендотеліну-1 та VEGF залежно від рівнів Д-димеру, особливо тих, рівні яких знаходяться у III та IV квартилі: відповідно у 49,83 % і 41,59 % для ендотеліну-1 та 39,62 % та 55,21 % для VEGF. Встановлено наявність позитивного слабкої сили взаємозв'язку лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції із значенням Д-димеру у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Висновки. У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією встановлена наявність ендотеліальної дисфункції на основі аналізу лабораторних маркерів, таких як ендотелін-1 та VEGF, а саме – рівні ендотеліну-1 та VEGF були у 4,9 та 2,3 рази вищими порівняно зі здоровими дітьми.

Проведеним дослідженням встановлено, що рівні ендотеліну-1 та VEGF в сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, різнились залежно від тяжкості пневмонії, а саме – у дітей із тяжким перебігом вони були в 1,47 та 1,62 рази вищими, ніж у пацієнтів із нетяжким.

Отримані результати свідчать про наявність статистично значущого позитивного зв'язку між рівнем фібриногену та маркерами ендотеліальної дисфункції – VEGF ($r=0,400$; $p=0,0001$) і ендотеліном-1 ($r=0,277$; $p=0,0001$). Також встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між рівнем Д-димеру й VEGF ($r=0,297$; $p=0,0001$) та ендотеліном-1 ($r=0,226$; $p=0,004$).

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, SARS-CoV-2, пневмонія, діти, ендотелін-1, фібриноген, Д-димер.



Endothelial dysfunction in children with SARS-CoV-2 associated pneumonia and its correlation with blood coagulation system parameters

Dudnyk V.M., Mykytiuk Yu.M.

Abstract. Introduction. Systemic inflammation and endothelial dysfunction are primarily observed in patients with a severe course of COVID-19, which is manifested by elevated levels of markers of endothelial damage, endotheliitis, and coagulopathy. Endothelial cells play an important role in the pathobiology of infections caused by SARS-CoV-2. Nevertheless, there is insufficient evidence of a direct effect of SARS-CoV-2 on endothelial dysfunction in patients, especially children, with COVID-19. Accumulating evidence suggests that a severe course of COVID-19 can lead to cytokine storm syndrome. Thus, systemic proinflammatory activation may indirectly lead to endotheliitis, induce endothelial dysfunction, and contribute to prothrombotic events during and after SARS-CoV-2 infection.

The aim of the study. To analyze endothelial dysfunction development in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Materials and methods. 160 children with SARS-CoV-2 associated pneumonia (main group) and 40 healthy children (control group) took part in the study. The main group was divided depending on sex, age, severity of the course of the disease, levels of CRP and procalcitonin. To assess endothelial dysfunction, the level of endothelin-1 and VEGF in blood serum was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Violations of the coagulation function were assessed by performing a coagulogram and D-dimer. The results were subjected to statistical processing using the SPSS Statistics 26.0 package, taking into account average values, standard deviations and reliability criteria ($p \leq 0.05$). The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the patients' parents was obtained for the research.

Results. In children with SARS-CoV-2-associated pneumonia, the level of endothelin-1 was 4.9 times higher than in healthy children (12.72 ± 0.84 pg/mL versus 2.25 ± 0.13 pg/mL, $p \leq 0.05$), and the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was 2.3 times higher (55.88 ± 2.86 pg/mL versus 23.53 ± 1.23 pg/mL, $p \leq 0.05$). Children with a severe course of the disease had significantly higher levels of endothelin-1 and VEGF compared to those with a non-severe course (+44.55% and +66.34%, respectively; $p \leq 0.05$).

A comparison of endothelin-1 values according to fibrinogen levels showed that patients with fibrinogen concentrations in the fourth quartile had significantly higher values – by 47.74%. VEGF levels also differed significantly depending on fibrinogen levels, especially in children with fibrinogen values in the third and fourth quartiles – by 63.86% and 34.49%, respectively.

A statistically significant difference in endothelin-1 and VEGF levels was also observed depending on D-dimer levels, particularly in patients whose values were in the third and fourth quartiles: 49.83% and 41.59% for endothelin-1, and 39.62% and 55.21% for VEGF, respectively. A weak but statistically significant positive correlation was found between laboratory markers of endothelial dysfunction and D-dimer levels in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Conclusions. In children with SARS-CoV-2-associated pneumonia, the presence of endothelial dysfunction was determined based on the analysis of laboratory markers, such as endothelin-1 and vascular endothelial growth factor (VEGF); specifically, the levels of endothelin-1 and VEGF were 4.9 and 2.3 times higher, respectively, compared to healthy children.

The conducted study established that serum levels of endothelin-1 and VEGF in children with SARS-CoV-2-associated pneumonia differed depending on the severity of the disease: in children with a severe course of pneumonia, these indicators were 1.47 and 1.62 times higher, respectively than in patients with a non-severe course.

The obtained data indicate a statistically significant positive correlation between fibrinogen levels and markers of endothelial dysfunction – VEGF ($r = 0.400$; $p = 0.0001$) and endothelin-1 ($r = 0.277$; $p = 0.0001$). In addition, a weak but statistically significant correlation was found between D-dimer levels and VEGF ($r = 0.297$; $p = 0.0001$), as well as endothelin-1 ($r = 0.226$; $p = 0.004$).

Key words: endothelial dysfunction, SARS-CoV-2, pneumonia, children, endothelin-1, fibrinogen, D-dimer.

Вступ

Системне запалення та дисфункція ендотелію, спричинені коронавірусною інфекцією, передусім спостерігаються у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, що проявляється підвищеним рівнем маркерів пошкодження ендотелію, ендотелітом і коагулопатією. Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у патобіології інфекцій, спричинених SARS-CoV-2.

Тим не менш, немає достатніх доказів прямого впливу SARS-CoV-2 на ендотеліальну дисфункцію у хворих, а особливо дітей, на COVID-19.

Відомо, що реактивність судин забезпечується ендотеліальними клітинами, які здатні звужувати та розширювати судини [1]. Серед найпотужніших речовин із судинозвужувальним ефектом є ендотелін-1. Водночас ендотелій втрачає свої фізіологічні властивості, і



це може відбуватися не лише при важких вірусних інфекціях, а й при соматичних різних патологіях. Зважаючи, що у пацієнтів коронавірусна інфекція почасти супроводжує соматичні проблеми, цей вплив на організм, як правило, підсилює один одного [2].

Мембрани ендотеліоцитів експресують на своїй поверхні АПФ-2, який є рецептором для вірусу SARS-CoV-2, що забезпечує можливість проникнення коронавірусу в клітини різних органів. Спайковий білок вірусу SARS-CoV-2 має високу спорідненість до АПФ-2, що сприяє швидкому проникненню та накопиченню коронавірусу в тканинах організму [3]. Дослідженнями Z. Varga та співавт. (2020) доведена присутність SARS-CoV-2 в ендотеліоцитах різних тканин і тісний взаємозв'язок між ендотелієм, рецептором АПФ-2 та коронавірусом [4].

Даний механізм призводить до дисфункції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, найважливішою функцією якої є забезпечення гомеостазу в організмі (а саме: баланс електролітів, проникність судин, контроль артеріального тиску). З усього цього стають зрозумілими ускладнення, які виникають на тлі COVID-19. Блокування АПФ-2 провокує підвищення рівня брадикініну, що призводить до активації нейтрофілів і тромбоцитів, а тому активовані тромбоцити мають вищу здатність прикріплення до ендотеліальної стінки. Формування щільного згустку крові у пацієнтів із COVID-19 сприяє важкому розвитку тромбозів та, як наслідок, більш важкого перебігу коронавірусної інфекції [5].

Ген АПФ-2 локується в ділянці Х-хромосоми (Хр22), що, ймовірно, більш захищає жіночу стать від коронавірусної інфекції. При цьому, існує гіпотеза, що друга Х-хромосома може захищати жінок від поліморфізму.

Підтримка судинного гомеостазу також відбувається за рахунок збалансованого виділення аутокринних та паракринних молекул ендотеліоцитами [6]. Таким чином, ураження ендотеліоцитів призводить до підвищеної проникності судинної стінки, підсилення прокоагулянтних властивостей та зниження антикоагулянтних процесів, що в свою чергу призводить до тромбоутворення [7].

Надмірне виділення цитокінів при COVID-19 сприяє виділенню печінкою гострофазових білків, зокрема фібриногену, який потенціює прокоагулянтний стан в організмі. Продуктом розпаду фібрину та фібриногену є D-дімер, підвищений рівень якого свідчить

про те, що причиною розвитку коагулопатії при коронавірусній інфекції служить підвищений вміст фібрину в організмі хворого. При цьому, потрібно зауважити, що у пацієнтів із сепсисом, синдромом внутрішньосудинного згортання крові має місце подовження протромбінового та активованого часткового тромбoplastинового часу, зниження антитромбіну та тромбоцитів, що не є характерним для пацієнтів з COVID-19 [8]. Навпаки, у пацієнтів із коронавірусною інфекцією низький рівень тромбоцитів вказує про неблагополучний перебіг хвороби [9,8].

Підсумовуючи вищезазначене, потрібно відзначити, що пацієнти з коронавірусною інфекцією мають пригнічення антикоагулянтних властивостей ендотелію, що спонукає до протромботичного стану та призводить до утворення мікротромбів і розвитку оклюзії, що може супроводжуватися артеріальним (інфаркт міокарда, інсульт) і венозним тромбозом (тромбоемболія легеневих судин, тромбоз глибоких вен та венозних синусів) [5,9]. Вказані зміни можуть слугувати показом до призначення антикоагуляційних препаратів у хворих при COVID-19 [2,3].

Таким чином, усі зазначені зміни при COVID-19 призводять до надмірного утворення тромбіну, який зі свого боку підсилює активацію лейкоцитів, тромбоцитів та ендотелію. Тому всебічне вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у механізмах розвитку коронавірусної інфекції полегшить розуміння патогенетичних змін при даному захворюванні та дасть змогу запобігти ускладненням та високій смертності пацієнтів.

Мета дослідження

Дослідити розвиток ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Матеріали та методи

Основну групу склали 160 дітей (71 дівчинка та 89 хлопчиків) віком від 1 місяця до 18 років із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією та 40 практично здорових дітей (контрольна група, серед яких було 20 хлопчиків (50,0 %) та 20 дівчаток (50,0 %)). Основна група була поділена залежно від вікових груп (до 1 року, 1–4 роки, 5–14 років, 15–17 років).

Верифікацію діагнозу пневмонії асоційованої з SARS-CoV-2 проводили згідно з рекомендаціями Всесвітньої охорони здоров'я



[WHO. (2020, May 27). Clinical management of COVID-19. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance on 13 March 2020. URL: [who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected); The final update of the COVID-19 Treatment Guidelines Special Considerations in Children was on February 29, 2024]. Діагноз пневмонії встановлювався відповідно до критеріїв, визначених наказом МОЗ України №1380 від 02.08.2022. https://moz.gov.ua/uploads/7/38990-dn_1380_02_08_2022_dod.pdf.

Алгоритм діагностики ендотеліальної дисфункції базувався на рекомендаціях ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [The Health Care Transition of Youth With Liver Disease into the Adult Health System: Position Paper from ESPGHAN and EASL] *Pediatr Gastro Nutr.* 2018; 66(6): 976-990].

Відповідно до обраного дизайну дослідження кожен пацієнт повинен був відповідати всім критеріям включення і не мати критеріїв виключення.

Критерії включення:

- діти віком від 1 місяця до 18 років;
- діти із позитивним ПЛР-тестом до SARS-CoV-2;
- наявність SARS-CoV-2 пневмонії з нетяжким або тяжким перебігом;
- інформована згода пацієнта на дослідження та лікування.

Критерії виключення:

- вік менше 1 місяця та старше 18 років;

- діти з SARS-CoV-2 легкого ступеня тяжкості;

- хворі із супутньою патологією: вродженими вадами розвитку бронхолегеневої та гепатобіліарної системи, вродженими вадами серця, неврологічними та ендокринними захворюваннями.

При включенні в дослідження кожної дитини отримували інформовану згоду батьків або законного представника хворого на участь у ньому. Текст інформованої згоди був розроблений локальним незалежним етичним комітетом на підставі біоетичної експеризи.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань, згідно з розробленим дизайном дослідження, усім хворим дітям із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією, при госпіталізації було проведено визначення рівня ШОЕ, С-реактивного протеїну, ІЛ-1, ІЛ-6, прокальцитоніну, фібриногену, Д-димеру.

Результати піддавали статистичній обробці з використанням пакету SPSS Statistics 26.0, враховуючи середні значення, стандартні відхилення та критерії достовірності ($p \leq 0,05$).

Результати досліджень

Відповідно до мети дослідження нами проаналізовано лабораторні показники маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі. Як видно з таблиці 1, у дівчаток показники ендотеліну-1 вірогідно вищі на 30,19 %, а також існує вірогідна різниця показника ендотеліну-1 із здоровими дітьми.

Таблиця 1

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від статі

Показники	Хлопчики	Дівчатка	Здорові діти
Ендотелін-1, пг/мл	9,77±0,68*	12,72±0,84***	2,25±0,13
VEGF, пг/мл	52,99±2,79*	55,88±2,86*	23,53±1,23

Примітка: * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; *** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей протилежної статі.

Залежно від віку вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, вірогідної різниці не мав.

Аналіз показників ендотеліну-1 та VEGF залежно від тяжкості перебігу SARS-CoV-2

асоційованої пневмонії показав вірогідну різницю між пацієнтами із тяжким і нетяжким перебігом на 44,55 % та 66,34 % відповідно (табл. 2).



Таблиця 2

Вміст лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від тяжкості перебігу

Показники	Усі хворі, n=160	Ступінь тяжкості		Здорові діти, n=40
		нетяжкий перебіг (n=62)	тяжкий перебіг (n=98)	
Ендотелін-1, пг/мл	11,08±0,54*	8,58±0,69	12,66±0,72**	2,25±0,13
VEGF, пг/мл	54,27±2,00*	38,59±1,99	64,19±2,56**	23,53±1,23

Примітка: * $p < 0,001$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників пацієнтів із нетяжким перебігом.

Порівнюючи значення ендотеліну-1 залежно від рівня фібриногену визначено, що вірогідно вищі, на 47,74 %, значення були у пацієнтів із рівнем фібриногену в IV квартилі.

Відповідно до рівнів фібриногену також вірогідно різнилися значення VEGF, особливо у дітей пацієнтів із рівнем фібриногену в III та IV квартилі на 63,86 % та 34,49 % (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників фібриногену

Рівень фібриногену	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I квартиль (менше 8,23)	9,09±0,90	38,96±2,49
II квартиль (8,24–9,82)	9,33±1,02	48,73±3,85
III квартиль (9,83–11,25)	12,47±1,17	63,84±4,38*
IV квартиль (більше 11,26)	13,43±1,08*	65,56±3,56*

Примітка: * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

Встановлено наявність позитивного середньої сили взаємозв'язку між значенням фібриногену із рівнями VEGF ($r_{xy} = 0,400$; $p = 0,0001$), а також рівнем фібриногену та ендотеліну-1 ($r_{xy} = 0,277$; $p = 0,0001$).

Також необхідно відзначити вірогідну

різницю у значеннях ендотеліну-1 та VEGF залежно від рівнів D-димеру, особливо тих, рівні яких знаходяться у III та IV квартилі: відповідно у 49,83 % і 41,59 % для ендотеліну-1 та 39,62 % та 55,21 % для VEGF (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, залежно від показників D-димеру

Рівень D-димеру	Рівень ендотеліну-1, пг/мл	Рівень VEGF, пг/мл
I квартиль (менше 2,01)	9,27±0,97	47,98±3,46
II квартиль (2,02–3,04)	9,81±1,00	43,16±3,11
III квартиль (3,05–4,82)	11,33±1,03	58,93±3,99*
IV квартиль (більше 4,83)	13,89±1,17*	66,99±4,34*

Примітка: * $p \leq 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників на рівні I та II квартилю.

Встановлено наявність позитивного слабкої сили взаємозв'язку лабораторних маркерів ендотеліальної дисфункції із значенням D-димеру ($r_{xy} = 0,226$; ($p = 0,004$) та $r_{xy} = 0,297$ ($p = 0,0001$) відповідно) у дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією.

Висновки

У дітей із SARS-CoV-2 асоційованою пневмонією встановлена наявність ендотеліальної дисфункції на основі аналізу лабораторних маркерів, таких як ендотелін-1 та VEGF, а саме: рівень ендотеліну-1 та VEGF були у 4,9



та 2,3 разу вищими порівняно зі здоровими дітьми.

Проведеним дослідженням встановлено, що рівні ендотеліну-1 та VEGF у сироватці крові дітей, хворих на SARS-CoV-2 асоційовану пневмонію, різнилися залежно від тяжкості пневмонії, а саме: у дітей із тяжким перебігом вони були в 1,47 та 1,62 разу вищими, ніж у пацієнтів із нетяжким.

Отримані результати свідчать про наявність статистично значущого позитивного зв'язку між рівнем фібриногену та маркерами ендотеліальної дисфункції – VEGF ($r=0,400$; $p=0,0001$) і ендотеліном-1 ($r=0,277$; $p=0,0001$). Також встановлено слабкий, але достовірний кореляційний зв'язок між рівнем Д-димеру

й VEGF ($r=0,297$; $p=0,0001$) та ендотеліном-1 ($r=0,226$; $p=0,004$).

Перспективи подальших досліджень.

Наявність ендотеліальної дисфункції у дітей з коронавірусною інфекцією та можливість тромбоутворення у них, перспективою подальших досліджень є стан судинного русла за допомогою проведення інструментальних методів обстеження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати наукового дослідження.

REFERENCES

1. Khan AA, Thomas GN, Lip GYH, Shantsila A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Annals of Medicine*. 2020; 52(1-2): 1-11. doi.org/10.1080/07853890.2019.1711158.
2. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP. et al. COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020;75(1): 7-11. doi.org/10.3233/CH-209007.
3. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical Care*. 2020;24(353): 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7.
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
5. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol*. 2020;39: 2529-2543. doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1.
6. Gustafson D, Raju S, Wu R et al. Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(8):1818-1829. doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558.
7. Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*. 2013;4(6):507-516. doi.org/10.4161/viru.24530.
8. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020;18(9): 2103-2109. doi.org/10.1111/jth.14975.
9. Colantuoni A, Martini R, Caprari P et al. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:747. doi.org/10.3389/fphys.2020.00747.

Отримано 25.04.2025 р.