



МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ COVID-19

Абдурахманов М.М., Эшонов О.Ш., Абдурахманов З.М., Тагаева Х.Д.,
Каюмов М.Т.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Объективные трудности, возникающие при ведении пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, вызвали множество вопросов. На начальном этапе ведения пациентов часто наступает момент внезапного клинического обострения болезни с установлением цепочки событий, постепенно ухудшающихся до возможного летального исхода, несмотря на оптимальное лечение. Постепенно стало понятно, что патологическим проявлением инфекции является не только вирусная пневмония, которая вызывает тяжелую респираторную недостаточность, но и гиперкоагуляционное состояние. Молекулярные механизмы, лежащие в основе гиперкоагуляции, наблюдаемой у пациентов с COVID-19 предполагают тесную взаимосвязь с воспалением. В данной статье обобщаются текущие данные опубликованных исследований, освещающих патогенез, клинко-лабораторные особенности лечения COVID-19 ассоциированной коагулопатии.

Ключевые слова: COVID-19, коагулопатия

MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF COAGULOPATHY IN COVID-19.

Abdurakhmanov M.M., Eshonov O.Sh., Abdurakhmanov Z.M., Tagaeva X.D., Kayumov M.T.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The objective difficulties that arise in the management of patients with SARS-CoV-2 infection have raised many questions. At the initial stage of patient management, there often comes a moment of sudden clinical exacerbation of the disease with the establishment of a chain of events that gradually worsens to a possible fatal outcome, despite optimal treatment. Gradually, it became clear that the pathological manifestation of the infection is not only viral pneumonia, which causes severe respiratory failure, but also a hypercoagulable state. The molecular mechanisms underlying the hypercoagulability observed in patients with COVID-19 suggest a strong relationship with inflammation. This article summarizes the current data of published studies covering the pathogenesis, clinical and laboratory features of the treatment of COVID-19 associated coagulopathy.

Keywords: COVID-19, coagulopathy

COVID-19 DA KOAGULOPATIYA RIVOJLANISH MEXANIZMLARI

Abdurahmonov M.M., Eshonov O.Sh., Abduraxmanov Z.M., Tagaeva X.D., Qayumov M.T.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ Rezyume

SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarni boshqarishda yuzaga keladigan ob'ektiv qiyinchiliklar ko'plab savollarni tug'diradi. Bemorni davolashning dastlabki bosqichida ko'pincha kasallikning to'satdan klinik kuchayishi, optimal davolanishga qaramay, asta-sekin mumkin bo'lgan o'limga olib keladigan hodisalar zanjiri paydo bo'ladi. Asta-sekin, infeksiyaning patologik namoyon bo'lishi nafaqat og'ir nafas olish etishmovchiligini keltirib chiqaradigan virusli pnevmoniya, balki giperkoagulyatsiya holati ham ekanligi ayon bo'ldi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda kuzatilgan giperkoagulyatsiya asosidagi molekulyar mexanizmlar yallig'lanish bilan kuchli aloqasini ko'rsatadi. Ushbu maqolada COVID-19 bilan bog'liq koagulopatiyani davolashning patogenezi, klinik va laboratoriya xususiyatlarini o'z ichiga olgan nashr etilgan tadqiqotlarning joriy ma'lumotlari jamlangan.

Kalit so'zlar: COVID-19, koagulopatiya



Актуальность

Уже первые аутопсии показали, что легкие при COVID-19 имели диффузный отек, а также картину ОРДС, микроангиопатических, геморрагических и тромботических явлений. Исследуемые легкие характеризовались широко распространенным альвеолярным повреждением, наличием значительного количества CD4+ лимфоцитов, агрегированных вокруг небольших тромбированных сосудов, и сопутствующим кровотечением [12]. В настоящее время остаётся не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной коагулопатических нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса [4]. Вместе с тем выделяют несколько групп факторов риска развития тромбообразования при COVID-19:

1. Внешние: малоподвижное состояние человека, изменение газового состава воздуха в помещении, лекарственная терапия.

2. Внутренние: Острые и хронические заболевания человека, изменение тока крови, изменение физико-химических свойств крови.

3. COVID-19 факторы [1]:

3.1. SARS-CoV-2 - индуцированный цитокиновый шторм активирует коагуляцию. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β и ИЛ-6, стимулируют экспрессию тканевого тромбопластина на иммунных клетках и инициируют активацию системы свертывания.

3.2. Фибринолитическая система подавляется за счет уменьшения активности активатора плазминогена урокиназного типа и повышения высвобождения ингибитора активатора плазминогена-1.

3.3. Тромбоциты активируются различными провоспалительными цитокинами, а поврежденный эндотелий легко связывается с тромбоцитами.

3.4. Дисфункция клеток эндотелия, вызванная воспалением, дополнительно ускоряет тромботическую реакцию.

Механизмы: выделяют три патогенетических механизма в развитии тромбообразования при коронавирусной инфекции: высвобождение цитокинов, нетоз, антифосфолипидные антитела.

Высвобождение цитокинов. SARS-CoV-2 представляет собой коронавирус с одноцепочечной РНК, принадлежащий к семейству, *Coronaviridae*, род бета-коронавирус, который проникает в клетки человека путем связывания «шип-белка» (S-белок) с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), действующим как основной рецептор SARS-CoV-2, что приводит к подавлению АПФ2 и более высокой экспрессии ангиотензина II [7]. Ангиотензин II обладает выраженными вазоконстрикторными свойствами, а также увеличивает гиперкоагуляцию за счет усиления продукции тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена [5]. Связывание «шип-белка» с АПФ2 приводит к выработке воспалительных цитокинов, включая хемоаттрактант моноцитов белка 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста- бета 1 (TGF- β 1)), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)), интерлейкин (IL)-1 β и IL-6, которые участвуют в гиперкоагуляции. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору (ТФ). Он выделяется моноцитами, а также поврежденными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотелиальными клетками. Высвобождение ТФ приводит к активации внешнего пути свертывания крови [3]. Гипервоспалительные реакции приводят к тканевым повреждениям, нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активацией коагуляции [9, 10]. Прямое вирусное повреждение эндотелия, также имеет решающее значение для активации коагуляции. Поскольку эндотелий ответственен за поддержание сосудистого тонуса и гомеостаза, его повреждение на различных уровнях может вызвать системную дисфункцию кровообращения, характеризующуюся сужением сосудов, с последующей ишемией пораженных органов и нарушением микроциркуляции. Есть данные исследований, что вирусопосредованная коагуляция происходит 4 основными способами: разрушение эндотелия, взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов, высвобождение цитокинов и высвобождение внутрисосудистого ТФ [8].

Нетоз. Кроме экспрессии ТФ на моноцитах и макрофагах, активация нейтрофилов и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек (*Neutrophil extracellular traps*) также вызывают активацию свертывания и тромбозы. Благодаря избыточному и неконтролируемому формированию NET, нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза или «иммунотромбоза», а также играют важную роль в процессах атеротромбоза и атеросклероза. Иммуноотромбоз включает активное участие врожденной

иммунной системы в формировании тромбоза посредством отчетливых клеточных и молекулярных взаимодействий. Важная роль в развитии иммунотромбоза отводится лейкоцитам. В частности, моноциты и нейтрофилы активируют тромбоциты и коагуляционный каскад посредством различных процессов. Также они продуцируют цитокины, которые оказывают проадгезивное и прокоагулянтное действие на эндотелиальные клетки. И наоборот, хемотаксис лейкоцитов и фагоцитарные функции координируют разрешение тромба [13]. Как уже упоминалось выше, лейкоциты приводят к активации тромбоцитов. Фактически тромбоциты способствуют иммуноопосредованному ответу через прямое связывание или через белки плазмы микробных частиц, вызывая инфильтрацию тканей и, в критических фазах, тромбоцитопению [13,14]. Тромбоциты и лейкоциты не только участвуют в двунаправленных путях, предназначенных для усиления защиты организма и сдерживания вируса, но и распространяют прокоагулянтное состояние как средство защиты. Дополнительные взаимодействия тромбоцитов и фактора фон Виллебранда с нейтрофильными внеклеточными ловушками (сетями) являются ключевыми механизмами в иммунотромбозе. После воздействия вируса, активированных тромбоцитов и цитокинов нейтрофилы подвергаются образованию сетей посредством процесса, называемого нетозом [13]. Внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток представляют собой матрицу ДНК, гистонов и различных нейтрофилов, обладающих антимикробными свойствами. Помимо обеспечения антимикробной защиты, сети играют фундаментальную роль в обеспечении каркаса для прокоагулянтных эффекторов, состоящих из тромбоцитов, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, внеклеточных гистонов, высокомолекулярной группы box-1, сериновых протеаз нейтрофильных клеток и фибриногена [11]. Внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток также обеспечивают каталитическую платформу для протеолитической активности нейтрофильных сериновых протеаз, таких как нейтрофильная эластаза, которая разрушает и изменяет функцию антикоагулянтов, таких как тромбомодулин. Гистон H4 связывается с протромбином и генерирует тромбин путем аутоактивации. Было также показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов связываются с фактором XII (фактор Хагемана), что приводит к его активации в FXIIa. Подтверждением нетоза при COVID-19 было обнаружение на аутопсии пациентов микроваскулярных тромбов, содержащих множество нейтрофилов с внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET) [23].

Антифосфолипидные антитела. Еще один механизм вовлечения гемостаза в патогенез COVID-19 - это выработка антифосфолипидных антител. Китайскими авторами описаны 3 пациента с COVID-19, у которых тромботические осложнения, проявившиеся тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами, возникли на 3, 10 и 18-й дни заболевания. При детальном обследовании у всех были обнаружены антитела к β_2 -гликопротеину-1, относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) классов G и A, а также антикардиолипиновые антитела, относящиеся к IgA [6].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, повышенный уровень повреждающих молекулярных паттернов и повреждение эндотелия лежат в основе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), возникающего при тяжелых инфекциях и/или сепсисе, который характеризуется снижением уровня факторов свертывания крови, ассоциированных с усилением фибринолиза. Хотя COVID-19 ассоциированная коагулопатия (тромбоцитопения, повышение уровня D-димера и длительное протромбиновое время) напоминает то, что наблюдается при ДВС-синдроме, ассоциированном с сепсисом, большинство случаев нельзя классифицировать как имеющий ДВС-синдром по шкале Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) по специфическим лабораторным признакам (очень высокий уровень D-димера и умеренная тромбоцитопения), по крайней мере на ранней стадии инфекции COVID-19.

Лечение. В антитромботической терапии COVID-19 ассоциированной коагулопатии используются низкомолекулярный и нефракционированный гепарин (НМГ, НФГ). На сегодняшний момент предпочтение отдается НМГ [2]. Рекомендованное лечение в стационаре заключается в назначении: низкомолекулярных гепаринов - эноксапарина 40 мг 1 раз в сут. или нефракционированного гепарина 5 000 ЕД 23 раза/сут. [2]

Помимо того, что гепарин является антикоагулянтом, в легких он снижает воспаление и тромбообразование, выраженность ОРДС, улучшает оксигенацию; уменьшает образование тромбов в коронарных артериях и полостях сердца, выраженность миокардиопатии и кардиальной дисфункции вследствие ишемической гипоксии субэндотелиального слоя; в остальных органах также уменьшает выраженность микрососудистой ишемии, полиорганной дисфункции, выраженность отека и капиллярной утечки. К тому же, являясь анионом, связывает протеины и ин-

гибирует тем самым присоединение вируса.

Гепарин также имеет широкий диапазон положительных эффектов: антиатеросклеротический, анальгезирующий, противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный, гиполипидемический, диуретический, калийсберегающий. В качестве терапии COVID-19 ассоциированной коагулопатии в амбулаторной практике рекомендуется использовать: ривароксабан 10 мг - 1 раз/сут. [2].

У пациентов со случившимся тромбозом предпочтение стоит отдавать таким препаратам как: эноксапарин 1,5 мг/кг 1 раз/сут. 10 дней; ривароксабан 15 мг 2 раза/сут. в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз/сут., а после 6 месяцев лечения 10 мг 1 раз/сут.; Стоит помнить, что лечение антикоагулянтами при случившемся тромбозе должно продолжаться не менее 3 месяцев [2].

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться, по крайней мере, до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.

Заключение

1. Профилактика и лечение COVID-19 ассоциированной коагулопатии позволяют избежать развития потенциально необратимых легочных и системных состояний.

2. Требуется дальнейшие исследования, чтобы лучше понять патогенез COVID -19 ассоциированной коагулопатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анаев Э.Х. и др. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская. – Текст: непосредственный // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1 – С. 3 – 13.
2. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версии 11. – Москва, 2021. – Текст: непосредственный.
3. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645 – 657.
4. Явелов И.С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии / И.С. Явелов, О.М. Драпкина. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020 – Т. 19, № 3. – С. 310 – 318.
5. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology / S. Forrester, G. Booz, C. Sigmund [et al.]. – Text (visual): unmediated // Physiol Rev. – 2018. – Vol. 98. – P. 1627 – 1738.
6. Y. Zhang et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Shulan Zhang [et al.]. – Text (visual): unmediated // N. Engl. J. Med. – 2020. – P. 38.
7. M. Paz Ocaranza et al. Counterregulatory renin – angiotensin system in cardiovascular disease / M. Paz Ocaranza, J. Riquelme, L. Garc'ia [et al.]. – Text (visual): unmediated // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – P. 116 – 129.
8. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response / Apoorva Jayarangaiah [et al.]. – Text (visual): unmediated // Clin Appl Thromb Hemost. – 2020. – Vol. 26: 1076029620943293.
9. Colling M. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. / M. Colling, Y. Kanthi. – Text (visual): unmediated // Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 471 – 478
10. Frantzeskaki F. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. / F. Frantzeskaki, A. Armaganidis, S. Orfanos. – Text (visual): unmediated // Respiration. – 2017. – Vol. 93. – P. 212 – 225.
11. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo* / M. von Bruhl, K. Stark, A. Steinhart [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J Exp Med. – 2012. – Vol. 209. – P. 819 – 835.
12. SARS, MERS, and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? / N. Peeri, N. Shrestha, M. S. Rahman [et al.]. – Text (visual): unmediated // Int J Epidemiol. – 2020. – Vol. 49 – P. 717 – 726.
13. Swystun L. The role of leukocytes in thrombosis / L. Swystun, P. Liaw. – Text (visual): unmediated // Blood. – 2016. – Vol. 128. – P.753 – 762.
14. Oblokulov, A.R., Niyozov, G.E. Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19 (2020) International Journal of Pharmaceutical Research, 12 (4), pp. 3749-3752.

Поступила 09.02.2022