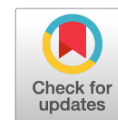


DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76904>

«Скованные одной цепью, связанные одной целью»: что является первичным в развитии тромботических осложнений при COVID-19 — механизмы воспаления или повреждение эндотелия?



© Д.В. Черкашин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Продолжающаяся пандемия COVID-19 вызвала значительные заболеваемость и смертность во всем мире, а также глубокое воздействие на общество. Среди нозологий, повышающих риск тяжелого течения COVID-19, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатии. К основным осложнениям, вызванным коронавирусной инфекцией, относятся в том числе и тромботические. Спайковый белок SARS-CoV-2 способен взаимодействовать непосредственно с тромбоцитами и фибрином, вызывая гиперкоагуляцию крови и препятствуя кровотоку. Присутствие спайкового белка в циркуляции приводит к структурным изменениям фибрина, комплемента 3 и протромбина, что может способствовать гиперкоагуляции у COVID-19 позитивных пациентов и вызвать существенное нарушение фибринолиза. Повреждение эндотелия и системное воспаление, являясь взаимосвязанными триггерами коагулопатии, характерной для COVID-19, запускают каскад реакций, в результате которых на фоне эндотелиальной дисфункции и гипервоспаления развиваются тромботические осложнения, что может иметь важное клиническое значение при лечении гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 (библ.: 14 ист.).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; тромбоз; эндотелиальная дисфункция.

Как цитировать:

Черкашин Д.В. «Скованные одной цепью, связанные одной целью»: что является первичным в развитии тромботических осложнений при COVID-19 — механизмы воспаления или повреждение эндотелия? // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 3. С. 45–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76904>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76904>

“Bonded by one chain, related to one purpose”: what is primary in the development of thrombotic complications in COVID-19 — mechanisms of inflammation or endothelium damage?

© Dmitriy V. Cherkashin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The ongoing COVID-19 pandemic has caused significant morbidity and mortality worldwide, as well as a profound impact on society. Among the nosologies that increase the risk of a severe course of COVID-19, coronary heart disease, chronic heart failure, cardiomyopathy. The main complications caused by coronavirus infection include thrombotic ones. Spike protein SARS-CoV-2 can interact directly with platelets and fibrin, causing blood hypercoagulation and obstructing blood flow. The presence of the spike protein in circulation leads to structural changes in fibrin, complement 3 and prothrombin, which can contribute to hypercoagulability in COVID-19 positive patients and cause a significant violation of fibrinolysis. Endothelial damage and systemic inflammation, being interrelated triggers of coagulopathy characteristic of COVID-19, trigger a cascade of reactions resulting in thrombotic complications against the background of endothelial dysfunction and hyperinflammation, which may be of clinical importance in the treatment of hypercoagulability in patients with COVID-19 (bibliography: 14 refs).

Keywords: endothelial dysfunction; new coronavirus infection; thrombosis.

To cite this article:

Cherkashin DV. “Bonded by one chain, related to one purpose”: what is primary in the development of thrombotic complications in COVID-19 — mechanisms of inflammation or endothelium damage? *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):45–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76904>

Received: 13.07.2021

Accepted: 28.07.2021

Published: 10.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Вызываемую SARS-CoV-2 инфекцию можно охарактеризовать беспрецедентными для других респираторных инфекций патологиями. Среди них — нарушения свертываемости крови (коагулопатии), которые могут приводить либо к кровотечениям, либо к тромбозам. При этом тромботические осложнения развиваются, несмотря на фармакологическую тромбопрофилактику. Механизм коагулопатии, связанной с COVID-19, остается неясным.

По мнению С.А. Бойцова, образование тромбов — это универсальный эволюционный механизм ограничения распространения инфекции в организме. Есть такая спекулятивная формулировка «иммунотромбоз», возможно, имеющая под собой научное основание. Риски кровотечений у этой категории пациентов возрастают многократно, и необходим поиск баланса между эффективной профилактикой и лечением тромбозов и снижением риска больших кровотечений. Возможно, профессиональное сообщество сможет к этому прийти, когда будет разработан калькулятор риска тромбозов, тромбоэмболий и больших кровотечений, используя специфические маркеры, которыми могут быть D-димер, С-реактивный белок, уровень интерлейкина-6 [1].

Роль эндотелия в развитии коагулопатии

Вирус SARS-CoV-2 может с помощью ангиотензин-превращающего фермента 2 проникать и напрямую поражать клетки сосудистого эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая эндотелиит и гибель эндотелиоцитов. Сосудистый эндотелий — это активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, играющий важнейшую роль в регуляции сосудистого гомеостаза. Нарушение функции эндотелия запускает каскад реакций, в результате которых равновесие сосудистого гомеостаза смещается в сторону вазоконстрикции и гиперкоагуляции. Эндотелиальная дисфункция и гипервоспаление являются взаимосвязанными триггерами коагулопатии, характерной для COVID-19 и приводящей в итоге к тромботическим осложнениям. Кроме того, гипоксия, характерная для тяжелого течения COVID-19, также может усугублять коагулопатию за счет увеличения вязкости крови и посредством стимуляции тромбообразования через сигнальный путь гипоксией индуцированного фактора транскрипции [2].

Возможные протромботические механизмы и их роль в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Одним из серьезных осложнений у пациентов с COVID-19 является тромбоз, несмотря на то что в настоящее время рутинная тромбопрофилактика является стандартом лечения [3]. COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется сильно повышенным уровнем

D-димера в плазме и гиперкоагуляционным профилем, выявляемым при тромбоэластографии, при нормальном или слегка повышенном количестве тромбоцитов [4].

Хотя механизм протромботического состояния в COVID-19 остается неясным, повышение маркеров активации коагуляции указывает на плохой прогноз [5]. В связи с этим шведские ученые предположили, что система комплемента участвует в патогенезе COVID-19 путем усиления системного воспаления и повреждения тканей, а также усиливает протромботическое состояние [6, 7].

Была исследована роль лектина, связывающего маннозу (ЛСМ), являющегося рецептором опознавания паттерна в системе врожденного иммунитета, который инициирует лектиновый путь активации комплемента, связываясь с коронавирусами, и, как предполагается, участвует в защите хозяина во время инфекции COVID-19 [8]. Было показано, что больные с легочным тромбозом имели значительно более высокие уровни ЛСМ по сравнению с пациентами без тромбоэмболических осложнений. Кроме того, была найдена взаимосвязь между уровнями ЛСМ и лабораторными маркерами коагуляционной активности. ЛСМ продемонстрировал сильную корреляцию с уровнями D-димера в плазме, что подтверждает клиническую ассоциацию с тромбоэмболией легочной артерии. ЛСМ также значительно коррелирует с активированным частичным тромбопластиновым временем, но не с протромбиновым временем или протромбиновым фрагментом 1+2. Данное наблюдение не доказало роль ЛСМ в тромбозе. Тем не менее доклинические данные указывают на то, что ЛСМ является ключевым протромботическим фактором. Как терапевтическая цель данный белок в настоящее время проходит клинические испытания, это может быть альтернативной стратегией антипротромботических препаратов при лечении COVID-19 [9].

Воздействие нового коронавируса на организм человека схоже с влиянием ряда токсичных веществ. По теории зарубежных исследователей, вирус вызывает разрушение гемоглобина и вытеснение из него положительно заряженных атомов железа. При тяжелом течении COVID-19 характерно поражение нескольких систем организма человека, и прежде всего сердечно-сосудистой. Причем скорость развития патологических процессов крайне велика — больной может перейти из удовлетворительного в критическое состояние буквально в течение нескольких часов.

По гипотезе исследователей из Сычуаньского университета науки и техники и Университета Ибин (Китай), коронавирус обладает гемотоксическим действием [10].

В качестве природы гемотоксичности вируса SARS-CoV-2 рассматривается теория воздействия вируса на клетки иммунной системы, в ответ на которое вырабатываемые макрофагами антитела и сформированный пул вирусных неструктурных белков (orf1ab, ORF10, ORF3a, ORF8) вызывают гемолиз, при этом из порфиринового

ядра β -цепи молекул гемоглобина вытесняется атом двухвалентного железа. В условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации ионов железа (Fe^{2+}). Окисление железа гемоглобина сопровождается образованием супероксидного анион-радикала [$\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$].

Избыток ионов Fe^{2+} оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием «капиллярной утечки». Также доказано прямое отрицательное инотропное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [11].

Свободный гемоглобин, так же как и ионы железа, ускоряет разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, которые активируют новые цепи окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении в 100 раз активнее ионов железа. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов является одним из ведущих пусковых механизмов в развитии синдрома токсической коагулопатии [12].

Таким образом, феномен «вирусной гематотоксичности SARS-CoV-2» отчасти способен объяснить атипичность клинического течения при COVID-19 и трудности лечения при использовании стандартных протоколов: 1) повреждение эндотелия может быть вызвано активацией свободнорадикальных процессов двухвалентным железом; 2) низкая сатурация крови при относительно хорошем состоянии больных и отсутствии типичных проявлений острого респираторного дистресс-синдрома объясняется гемическим компонентом гипоксии (нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина) и нарушением вентиляционно-перфузионного отношения легких вследствие поражения легочных сосудов; 3) ухудшение в ряде случаев состояния больных после перевода на искусственную вентиляцию легких может быть спровоцировано резкой активацией свободно-радикального окисления в легких, индуцированного свободным железом (в случае истощения запасов железосвязывающих белков плазмы); 4) внутрисосудистый гемолиз, ацидоз и повреждение эндотелиоцитов активными формами кислорода, вероятно, могут являться причиной инициации ДВС-синдрома при COVID-19 [13].

Кроме того, не исключено, что спайк-белок коронавируса сам по себе вызывает нарушения свертываемости

крови. Частицы S-белка способны взаимодействовать напрямую с тромбоцитами и белком фибриногеном, вызывая в нем изменения и, как следствие, нарушения свертываемости крови: формирование более плотных фибриновых сгустков, склеивание эритроцитов, гиперактивацию тромбоцитов и разрастание их мембраны. В присутствии тромбина спайковый белок способствует отложению фибрина амилоидной природы, формируя волокнистые и бесформенные сгустки и препятствуя току жидкости в сосудах [14].

Нацеливая вакцины и потенциальные лекарственные средства против S-белка, есть вероятность облегчить течение заболевания и снизить риск тромботических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере того как пандемия COVID-19 продолжает разрастаться, становятся очевидными различные проявления болезни. Повреждение эндотелия и системное воспаление при COVID-19 приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и гиперкоагуляции. Существует необходимость в дальнейших исследованиях, чтобы лучше понять спектр проявлений коагулопатии при заболевании. Учитывая длительность пандемии, медицинское сообщество не располагает данными об отдаленных последствиях влияния новой коронавирусной инфекции, в том числе и в отношении системы гемостаза и фибринолиза.

Таким образом, поиск эффективной профилактики и лечения тромбозов и снижения риска кровотечений, обусловленных SARS-CoV-2, является весьма актуальной проблемой, понимание которой сможет способствовать назначению эффективного патогенетического лечения и тем самым снизить смертность таких больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергей Бойцов заявил о росте случаев поздней госпитализации по поводу ССЗ на 25 % // Медвестник. Доступен по: <https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Boicov-zayavil-o-roste-sluchaev-pozdnei-gospitalizacii-po-povodu-SSZ-na-25.html> (дата обращения 01.07.2021).
2. Крюков Е.В. и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2021. 36 с.

3. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Blood*. 2020. Vol. 136, No. 4. P. 489–500. DOI:10.1182/blood.2020006520
4. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120, No. 6. P. 998–1000. DOI:10.1055/s-0040-1710018
5. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, Is. 10229. P. 1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Eriksson O., Hultström M., Persson B., et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients // *Thromb. Haemost.* Published online September 1, 2020. Vol. 120, No. 12. P. 1720–1724. DOI: 10.1055/s-0040-1715835
7. Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R., et al. Complement activation in patients with COVID-19: Anovel therapeutic target // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146, No. 1. P. 215–217. DOI:10.1016/j.jaci.2020.05.006
8. Ip W.K., Chan K.H., Law H.K., et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191, No. 10. P. 1697–1704. DOI:10.1086/429631

REFERENCES

1. Sergey Boytsov announced an increase in cases of late hospitalization for CVD by 25 %. *Medvestnik*. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/Sergei-Boicov-zayavil-o-roste-sluchaev-pozdnei-gospitalizacii-po-povodu-SSZ-na-25.html> (accessed 01.07.2021). (In Russ.)
2. Kryukov EV, et al. *Pathogenesis and clinical manifestations of cardiovascular lesions in patients with novel coronavirus infection (COVID-19)*. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy Publishing House; 2021. 36 p. (In Russ.)
3. Al-Samkari H., Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520
4. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):998–1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Eriksson O, Hultström M, Persson B, et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1720–1724. DOI: 10.1055/s-0040-1715835
7. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: Anovel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):215–217. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.006
8. Ip WK, Chan KH, Law HK, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis.* 2005;191(10):1697–1704. DOI: 10.1086/429631
9. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(9):707–729. DOI: 10.1038/s41573-019-0031-6
10. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
11. Orlov YuP. Intravascular hemolysis of erythrocytes in the development of organ dysfunctions in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008;6(2):88–94. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88
12. Luzhnikov EA, ed. *Medical toxicology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2014. 928 p. (In Russ.)
13. Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, Shikalova IA, Voznyuk IA. Acidosis and toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;97(3): 25–30. (In Russ.) DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30
14. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv*. Preprint. 2021. DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960

ОБ АВТОРЕ

Дмитрий Викторович Черкашин, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; eLibrary SPIN: 2781-9507; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

9. Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2019. Vol. 18, No. 9. P. 707–729. DOI:10.1038/s41573-019-0031-6
10. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism // *ChemRxiv*. Preprint. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
11. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях // *Общая реаниматология*. 2008. Т. 6, № 2. С. 88–94. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88
12. Медицинская токсикология. Национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2014. 928 с.
13. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз — цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19 // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. Т. 97, № 3. С. 25–30. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30
14. Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19 // *medRxiv*. Preprint. 2021. (In Russ.) DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960

- peutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):215–217. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.006
8. Ip WK, Chan KH, Law HK, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis.* 2005;191(10):1697–1704. DOI: 10.1086/429631
9. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(9):707–729. DOI: 10.1038/s41573-019-0031-6
10. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Preprint. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
11. Orlov YuP. Intravascular hemolysis of erythrocytes in the development of organ dysfunctions in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008;6(2):88–94. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88
12. Luzhnikov EA, ed. *Medical toxicology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2014. 928 p. (In Russ.)
13. Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, Shikalova IA, Voznyuk IA. Acidosis and toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;97(3): 25–30. (In Russ.) DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30
14. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv*. Preprint. 2021. DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960

AUTHOR INFO

Dmitriy V. Cherkashin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; eLibrary SPIN: 2781-9507; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru