



ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ: ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С COVID-19

© А.Ю. Аксенова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Аксенова А.Ю. Фактор фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19 // Экологическая генетика. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 135–138. <https://doi.org/10.17816/ecogen33973>.

Поступила: 01.05.2020

Одобрена: 11.05.2020

Принята: 23.06.2020

✿ Пандемия COVID-19, вызванная новым вирусом SARS-CoV-2, привела к развитию тяжелых социально-экономических последствий по всему миру. Хотя у большинства людей наблюдается легкое или среднетяжелое течение болезни, а некоторые даже переносят заражение без развития симптомов, у определенной доли людей развивается критически тяжелое состояние. Текущая статистика показывает, что смертность от COVID-19 выше среди пожилых пациентов и у пациентов с определенными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Молекулярные механизмы, которые лежат в основе этих рисков, пока еще не понятны для COVID-19. В данном сообщении я обсуждаю возможную ассоциацию осложнений COVID-19 с фактором фон Виллебранда (ФВ) и повреждением эндотелия сосудов. ФВ является важным прогностическим фактором дисфункции эндотелия сосудов и его уровень в плазме меняется с возрастом. Уровень ФВ также подвержен вариации в зависимости от пола и расовой принадлежности. Важно, что хлорохин — препарат, который в предварительных испытаниях показал эффективность при лечении COVID-19, влияет на секрецию ФВ и может влиять на его количество и активность в плазме. Я предполагаю, что уровень и активность ФВ могут являться важными прогностическими факторами заболеваемости и смертности от COVID-19, а сам ФВ может оказаться вовлеченным в патогенез заболевания. Масштабное и тщательное исследование уровня и активности ФВ у групп людей, инфицированных SARS-CoV-2, у которых наблюдается легкое или тяжелое течение инфекции, должно быть предпринято в ближайшее время.

✿ **Ключевые слова:** фактор фон Виллебранда; COVID-19; SARS-CoV-2; повреждение эндотелия.

VON WILLEBRAND FACTOR AND ENDOTHELIAL DAMAGE: A POSSIBLE ASSOCIATION WITH COVID-19

© A.Yu. Aksenova

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Cite this article as: Aksenova AYu. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible association with COVID-19. *Ecological genetics*. 2020;18(2):135-138. <https://doi.org/10.17816/ecogen33973>.

Received: 01.05.2020

Revised: 11.05.2020

Accepted: 23.06.2020

✿ COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus is a new type of infection which has caused an enormous social and economic burden across the world. While most people will develop a mild-to-moderate form of the disease or even stay asymptomatic, a certain proportion will get critically ill. COVID-19 mortality risk is higher in elderly patients and in patients with cardiovascular diseases and diabetes. Molecular mechanisms which underlie these risks are not yet understood for COVID-19. Here I discuss a possible association of COVID-19 complications with von Willebrand factor (VWF) level and endothelial damage. VWF is an important prognostic marker of endothelial dysfunction and its level fluctuates depending on age. VWF level is also variable depending on sex and race. Importantly, chloroquine, a drug that showed potential efficacy for COVID-19 treatment, can influence VWF secretion and consequently its level and activity. I propose that VWF level and activity might be predictors of the COVID-19 morbidity and mortality; moreover the VWF might be involved in the pathogenesis of the disease. I suggest that a comprehensive study of VWF level in SARS-CoV-2 positive groups of people with mild and severe course of the disease should be undertaken.

✿ **Keywords:** von Willebrand factor; COVID-19; SARS-CoV-2; endothelial damage.

Распространение коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, привело к инфицированию более 3 млн человек и стало причиной более чем 200 000 смертей по всему миру на конец апреля 2020 г. При распространении эпидемии сначала в г. Ухань (Китай), а затем в европейских странах и в США было замечено, что риск развития осложнений от COVID-19 выше для определенных групп людей. В частности, было показано, что смертность от COVID-19 выше среди пожилых людей и среди людей, имеющих сопутствующие заболевания, такие как заболевания сердечно-сосудистой системы и диабет [1, 2]. Также было замечено неравномерное распределение рисков в зависимости от половой и расовой принадлежности. Осложненное течение болезни чаще развивалось у мужчин, чем у женщин; также более высокая смертность была зарегистрирована среди афроамериканцев по сравнению с представителями европеоидной расы [3, 4]. Повреждения легких являются диагностическим критерием COVID-19. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был выявлен у ~30 % пациентов с осложненным течением болезни [5].

Несколько недавних исследований указывают на наличие у пациентов с осложненным течением COVID-19 проблем с коагуляцией крови [6–8]. Была выдвинута идея, что COVID-19 может провоцировать развитие гиперкоагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) [6, 9, 10]. Выдвигались предположения, что индуцированная инфекцией дисфункция эндотелия может приводить к развитию состояния гиперкоагуляции, характеризуемого повышенным уровнем тромбина, Д-димеров и нарушением фибринолиза, что вкупе с гипоксией может стимулировать развитие тромбозов у пациентов COVID-19 с тяжелым течением инфекции [7, 9]. Раннее назначение антикоагулянтов гепаринового ряда блокировало формирование сгустков крови и ассоциировалось с улучшением прогноза течения заболевания у пациентов COVID-19 с сепсис-индуцированной коагулопатией [7]. Также было показано, что применение антикоагулянта дипиридамола может препятствовать развитию осложнений COVID-19 [11].

В данном сообщении я хочу обратить внимание на возможную связь осложнений, наблюдаемых при COVID-19, с фактором фон Виллебранда (ФВ).

ФВ является важным компонентом системы свертывания крови, который синтезируется и секретируется эндотелиальными клетками. Секреция мультимеров ФВ из особых внутриклеточных органелл — телец Вайбеля — Паладе, необходима для адгезии тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов. При этом уровень ФВ в плазме крови является индикатором повреждения и активации эндотелия [12]. ФВ также является маркером повреждения эндотелия сосудов в легких, и в некоторых исследованиях показана связь уровня ФВ с ОРДС и острым повреждением легких (ОПЛ) [13, 14]. Необходимо отметить, что аутофагия играет важную роль в секреции ФВ [15]. Более того, хлорохин, показавший потенциальную эффективность при лечении COVID-19, ингибирует аутофагию и, таким образом, может влиять на количество секретируемых мультимеров ФВ [15, 16].

Клеточный ангиотензинпревращающий фермент 2, ACE2, используется спайк-белком вируса SARS-CoV-2 для проникновения вируса в клетку. ACE2 функционирует на поверхности клеток многих тканей, включая эндотелий и легочную паренхиму, и играет важную роль в работе ренин-ангиотензивной системы. ACE2 отщепляет терминальные аминокислотные остатки от пептидов ангиотензина I и ангиотензина II, в результате чего образуются ангиотензин 1–9 и ангиотензин 1–7, соответственно. Последние два пептида оказывают сосудорасширяющее действие и противодействуют провоспалительному действию ангиотензина II. ACE2 защищает эндотелиальные клетки от повреждения при воспалении [17, 18]. Также он играет важную роль в предотвращении повреждения легких: у мышей он противодействует ОПЛ, индуцированному сепсисом или воздействием кислоты [19]. В дополнение к этому уровень ACE2 обратно коррелирует с развитием ОРДС/ОПЛ, вызванных близкородственным вирусом SARS-CoV [18]. Взаимодействие вирусов группы SARS с ACE2 может ингибировать активность ACE2 и снижать его количество на поверхности клеток [18, 20]. Как результат, это может приводить к дисбалансу ACE1/ACE2 и повышению уровня ангиотензина II [21]. Предполагается, что подобное нарушение в работе ренин-ангиотензиновой системы может опосредовать повреждение легких при COVID-19 [22]. Интересно, что ФВ может являться недостающим

звеном в опосредованной ангиотензином II дисфункции эндотелия [23]. В частности, сайленсинг гена *VWF*, кодирующего ФВ, противодействовал опосредованной ангиотензином II дисфункции эндотелия в исследованиях с использованием свиной модели [24]. В дополнение к этому защитная роль ангиотензина 1–9 может быть связана в том числе со снижением экспрессии *VWF* [25]. Важным является вопрос, могут ли нарушения в работе ренин-ангиотензиновой системы при COVID-19 приводить к изменению уровня продукции ФВ, его процессинга или секреции в эндотелии. Недавние исследования, демонстрирующие существенно повышенный уровень и активность ФВ в небольшой выборке пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, свидетельствуют в пользу предположения, что COVID-19 может провоцировать дисфункцию эндотелия [26, 27]. Серьезный интерес в этом плане представляет возможность объяснить гиперкоагуляцию, ОРДС и некоторые другие симптомы, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, через механизм, опосредуемый ФВ.

Ряд популяционных исследований косвенно свидетельствует, что развитие тяжелой формы инфекции COVID-19 может быть связано с повышенным уровнем или активностью ФВ. Во-первых, предварительные данные указывают, что риск развития COVID-19 несколько ниже у людей с группой крови 0 (данная группа крови характеризуется сниженным уровнем ФВ) [28, 29]. Во-вторых, стоит отметить, что уровень ФВ зависит от возраста: он несколько ниже у детей по сравнению со взрослыми и возрастает у пожилых людей [30, 31]. Это может объяснить, почему риски развития осложнений при COVID-19 выше для пожилых людей, в то время как дети меньше страдают от этого заболевания. В-третьих, уровень ФВ разный у представителей разных полов и также зависит от расовой принадлежности. В частности, он выше у мужчин по сравнению с женщинами и выше у афроамериканцев по сравнению с представителями европеоидной расы [29, 32, 33]. Эти факты хорошо коррелируют с факторами риска развития серьезных осложнений и смертности от COVID-19, такими как: пол (осложнения чаще развиваются у мужчин по сравнению с женщинами), возраст (пожилые люди имеют больший риск

осложнений по сравнению с молодыми) и раса (осложнения чаще возникают у афроамериканцев по сравнению с представителями европеоидной расы). Кроме того, уровень и активность ФВ являются важными прогностическими биомаркерами в случае сердечно-сосудистых, метаболических и воспалительных заболеваний [29, 34].

Суммируя изложенные факты, можно предположить, что уровень и активность ФВ могут быть использованы для предсказания тяжести симптомов COVID-19. В связи с этим необходимо проведение тщательного исследования уровня и активности ФВ и их корреляции со степенью тяжести симптомов у больных COVID-19 и смертностью от COVID-19. В дополнение к этому можно предположить, что препараты, улучшающие функцию эндотелия и противодействующие развитию воспаления в сосудах, могут оказаться эффективными для лечения и профилактики тяжелых осложнений COVID-19.

Благодарности

Автор выражает благодарность канд. биол. наук В.Ю. Аксеновой, канд. биол. наук М.А. Лисковых, д-р мед. наук проф. А.В. Колоскову за помощь в подготовке рукописи, критические комментарии и обсуждение. Автор благодарит проф. А.В. Калугу за прочтение рукописи, критические комментарии и обсуждение и канд. биол. наук Ю.В. Сопову за коррекцию русскоязычной версии рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>.
2. Adams ML, Katz DL, Grandpre J. Population-Based Estimates of Chronic Conditions Affecting Risk for Complications from Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8). <https://doi.org/10.3201/eid2608.200679>.
3. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, et al. Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8). <https://doi.org/10.3390/ijms21082948>.
4. Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6548>.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).

6. Obe BH, Retter A, Mcclintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020.
7. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
8. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
9. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1): 687-690. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>.
10. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):786-787. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>.
11. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.
12. Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. von Willebrand factor and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1285-1294. <https://doi.org/10.1111/jth.13696>.
13. Ware LB, Eisner MD, Thompson BT, et al. Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(7):766-772. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1434OC>.
14. El Wahsh R, Amin S, Essa E. Diagnostic value of von Willebrand factor (VWF) in patients suffering from respiratory distress. *Eur Respir J.* 2011;38:1686.
15. Torisu T, Torisu K, Lee IH, et al. Autophagy regulates endothelial cell processing, maturation and secretion of von Willebrand factor. *Nat Med.* 2013;19(10):1281-1287. <https://doi.org/10.1038/nm.3288>.
16. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018;14(8):1435-1455. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1474314>.
17. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(4):H1377-1384. <https://doi.org/10.1152/ajp-heart.00331.2008>.
18. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8): 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
19. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>.
20. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
21. Tignanelli CJ, Ingraham NE, Sparks MA, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020;8(5): e30-e31. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30153-3).
22. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/bph.15082>.
23. Agostini S, Lionetti V. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(10):1183-1189. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0126>.
24. Dushpanova A, Agostini S, Ciofini E, et al. Gene silencing of endothelial von Willebrand factor attenuates angiotensin II-induced endothelin-1 expression in porcine aortic endothelial cells. *Sci Rep.* 2016;6:30048. <https://doi.org/10.1038/srep30048>.
25. Cha SA, Park BM, Kim SH. Angiotensin-(1-9) ameliorates pulmonary arterial hypertension via angiotensin type II receptor. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018;22(4):447-456. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.4.447>.
26. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
27. Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>.
28. Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>.
29. Swystun LL, Lillcrap D. Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2375-2390. <https://doi.org/10.1111/jth.14304>.
30. Gill JC, Conley SF, Johnson VP, et al. Low VWF levels in children and lack of association with bleeding in children undergoing tonsillectomy. *Blood Adv.* 2020;4(1):100-105. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000992>.
31. Laffan M. Can you grow out of von Willebrand disease? *Haemophilia.* 2017;23(6):807-809. <https://doi.org/10.1111/hae.13325>.
32. Miller CH, Dilley A, Richardson L, et al. Population differences in von Willebrand factor levels affect the diagnosis of von Willebrand disease in African-American women. *Am J Hematol.* 2001;67(2):125-129. <https://doi.org/10.1002/ajh.1090>.
33. Sarji KE, Graves JM, Colwell JA. Von Willebrand factor activity in normal subjects: Sex difference and variability. *Thromb Res.* 1975;7(6):885-895. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(75\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0049-3848(75)90092-4).
34. Gagnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:1-13. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>.

✉ Информация об авторе

Анна Юрьевна Аксенова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория биологии амилоидов. ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург. SPIN: 4914-7675. E-mail: aksena@gmail.com.

✉ Author and affiliations

Anna Yu. Akse nova — Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher. St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. SPIN: 4914-7675. E-mail: aksena@gmail.com.