

ПАТОГЕНЕЗ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ COVID-19, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ КОАГУЛОПАТИЕЙ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

РЕЗЮМЕ

Бурдиенко Т.О.

ФГБОУ ВО «Читинская
государственная медицинская академия»
Минздрава России (672000, г. Чита,
ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бурдиенко Татьяна Олеговна,
e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

Известно, что развитие дыхательной недостаточности является основным клиническим проявлением COVID-19. Однако механизм её развития изучен недостаточно. Оригинальность исследования состоит в том, что впервые изучались показатели коагуляции, фибринолиза и эндотелиальной дисфункции в зависимости от индекса SpO_2/FiO_2 у пациентов с COVID-19.

Цель работы. Оценить роль нарушения активности системы свёртывания крови и развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 в патогенезе дыхательной недостаточности.

Методы. В исследование были включены 134 пациента, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, имеющих различную степень тяжести клинической картины. Исследуемые были разделены на три группы по индексу SpO_2/FiO_2 . В исследовании определяли количество клеток венозной крови и в сыворотке крови изучали уровень трансферрина (TF), D-димера, тканевого активатора плазминогена (tPA, tissue-type plasminogen activator), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), молекулы клеточной адгезии 1 (ICAM-1, inter-cellular adhesion molecule 1) и васкулярной молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1).

Результаты. В ходе исследования было установлено, что содержание тканевого фактора увеличивалось на 24 % у пациентов третьей группы по сравнению с первой. Уровень PAI-1 был высоким во второй группе и значительно снижался в третьей ($p < 0,001$). Увеличение уровня D-димера было зафиксировано во второй и третьей группах. Уровни молекул ICAM-1 и VCAM-1 значительно возросли в третьей группе больных ($p = 0,021$ и $p = 0,028$ соответственно). Обнаружена умеренная положительная корреляция индекса SpO_2/FiO_2 с уровнем VCAM-1 ($p < 0,001$), слабая положительная – с PAI-1 ($p = 0,012$), слабая отрицательная – с TF ($p = 0,027$).

Заключение. Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 обусловлена нарушениями в системе гемостаза, фибринолиза, о чём свидетельствуют увеличение уровня тканевого фактора и D-димера, «потребление» тканевого активатора и ингибитора активатора плазминогена. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся усиленной секрецией молекул адгезии, усугубляет патогенез дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, D-димер, tPA, PAI-1, TF, ICAM, VCAM, дыхательная недостаточность

Статья поступила: 31.03.2024

Статья принята: 27.08.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Бурдиенко Т.О. Патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19, обусловленный коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 75-82. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.9

PATHOGENESIS OF RESPIRATORY FAILURE IN COVID-19 DUE TO COAGULOPATHY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Burdienko T.O.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39a, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Tatyana O. Burdenko,
e-mail: Tatyana.mishkileeva@mail.ru

ABSTRACT

Respiratory failure is known to be the main clinical manifestation of COVID-19. However, the mechanism of its development has not been sufficiently studied. The originality of the study is that for the first time, coagulation, fibrinolysis and endothelial dysfunction indicators were studied depending on the SpO_2/FiO_2 index in patients with COVID-19.

The aim of the work. To assess the role of impaired activity of the blood coagulation system and the development of endothelial dysfunction in patients with COVID-19 in the pathogenesis of respiratory failure.

Methods. The study included 134 patients infected with SARS-CoV-2 virus having varying severity of the clinical picture. They were divided into three groups according to the SpO_2/FiO_2 index. We determined the number of venous blood cells and studied the level of transferrin (TF), D-dimer, tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in the blood serum.

Results. The study revealed that the tissue factor content increased by 24 % in patients of the third group compared to the first. The PAI-1 level was high in the second group and significantly decreased in the third ($p < 0.001$). An increase in the D-dimer level was recorded in the second and third groups. The levels of ICAM-1 and VCAM-1 molecules increased significantly in the third group of patients ($p = 0.021$ and $p = 0.028$, respectively). A moderate positive correlation was found between the SpO_2/FiO_2 index and the VCAM-1 level ($p < 0.001$), a weak positive correlation with PAI-1 ($p = 0.012$), and a weak negative correlation with TF ($p = 0.027$).

Conclusion. Respiratory failure in patients with COVID-19 is caused by disorders in the hemostasis and fibrinolysis systems, as evidenced by an increase in the level of tissue factor and D-dimer, "consumption" of tissue activator and plasminogen activator inhibitor. Developing endothelial dysfunction, accompanied by increased secretion of adhesion molecules, aggravates the pathogenesis of respiratory failure.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, D-dimer, tPA, PAI-1, TF, ICAM, VCAM, respiratory failure

Received: 31.03.2024
Accepted: 27.08.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Burdienko T.O. Pathogenesis of respiratory failure in COVID-19 due to coagulopathy and endothelial dysfunction. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 75-82. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.9

ВВЕДЕНИЕ

Дыхательная недостаточность, характеризующаяся как неэффективное поддержание адекватного газообмена, связана с аномалиями газового баланса артериальной крови.

«Коронавирусная болезнь» (COVID-19, coronavirus disease 2019) – в основном респираторное заболевание, вызванное недавно обнаруженным коронавирусом (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Развитие дыхательной недостаточности является основным клиническим проявлением COVID-19 и одной из основных причин смертности. Развиваясь на фоне гипертрофического воспаления лёгочной паренхимы [1], включающего в себя гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию, она требует в тяжёлых случаях лечения в условиях отделения реанимации, вызывая дополнительные финансовые затраты на учреждения здравоохранения и интенсивную работу медицинского персонала.

Сегодня известно, что коагулопатия при COVID-19 проявляется преимущественно в виде гиперкоагуляции и напрямую коррелирует с системным воспалением, реализуемым цитокиновым «штормом» с включением гиперпродукции тканевого фактора эндотелиоцитами, моноцитами и макрофагами, ингибированием фибринолиза и запуском внешнего пути образования протромбиназы [2]. Активируется и внутренний путь свёртывания крови из-за образования иммунных комплексов, протеазного «взрыва», симпатотонии [3]. В механизме дыхательной недостаточности при COVID-19 доминирует нарушение газотранспортной функции эритроцитов за счёт стаза в сосудах лёгких вследствие локального и системного микротромбоза [4], турбулентного потока и нефизиологического напряжения сдвига [5]. Усугубляют нарушение микроциркуляции в лёгочной ткани коаграты, образованные тромбоцитами, лейкоцитами и эритроцитами [6], а также адгезия форменных элементов крови к активированному эндотелию [7]. В нормальных условиях эндотелий находится в состоянии покоя и проявляет антикоагулянтные, антиадгезивные и сосудорасширяющие свойства. Термин «покой» не описывает пассивное состояние – скорее, он относится к потенциальному состоянию. Активация – это переход от спокойного «защитного» фенотипа к фенотипу, включающему механизмы, связанные с защитной реакцией организма. В отличие от нейтрального фенотипа, активированный фенотип эндотелиальных клеток обладает сочетанием проадгезивных, прокоагулянтных и сосудосуживающих свойств. Триггеры активации эндотелия включают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1, бактериальный липополисахарид, вирусы, фактор активации тромбоцитов, сдвиговый и окислительный стресс, гипергликемию и гипоксию/реперфузию.

Свидетельством описанных событий могут быть изменения в концентрации и активности основных факторов свёртывания и фибринолиза, а также молекул адгезии [8].

В связи с вышеизложенным необходимо расширить представления о механизмах нарушения перфузии лёгочной ткани как патогенетического звена дыхательной недостаточности. Понимание патогенетических механизмов развития гипоксемии и гиперкапнии даст адекватную оценку прогноза заболевания и своевременности лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль нарушения активности системы свёртывания крови и развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 в патогенезе дыхательной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группу исследуемых составили 134 пациента с COVID-19, проходивших лечение в моностационаре ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Проведение работы одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 104 от 11.11.2020). Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, обострения сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и декомпенсированной почечной и печёночной недостаточности. Из 134 человек 58 % мужчин, 42 % женщин. Средний возраст исследуемых представлен в таблице 1. Диагностика COVID-19 осуществлялась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Медиана дня забора крови составила 8 [6; 10]. Все лабораторные исследования проводились в день взятия крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными С.В. Хайдуковым и соавт. [9].

Критерием деления пациентов на группы был показатель отношения насыщения крови кислородом, исследованный методом пульсоксиметрии, к вдыхаемой фракции кислорода (SpO_2/FiO_2), так как исследование только напряжения кислорода в артериальной крови у пациентов с лёгким течением COVID-19 нецелесообразно. Сформированы три группы пациентов в зависимости от величины показателя: в первой индекс SpO_2/FiO_2 был выше 450 %, во второй – находился в диапазоне от 370 до 449 %, а лица с индексом до 369 % составили третью группу (табл. 1). Насыщение кислородом крови (SpO_2) у пациентов второй и третьей групп было ниже, чем у пациентов первой группы ($p < 0,001$).

К критериям, отражающим коагулопатию, относятся: трансферрин (TF), тканевой активатор плазминогена (tPA, tissue-type plasminogen activator), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, plasminogen activator

inhibitor-1), D-димер; к критериям, характеризующим эндотелиальную дисфункцию, относятся молекула клеточной адгезии 1 (ICAM-1, inter-cellular adhesion molecule 1) и васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1).

Определение количества клеток венозной крови и лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов проводили на проточном цитофлуориметре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США), оснащённом четырьмя диодными лазерами 355, 405, 488 и 561 нм. Для выявления основных популяций лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов и лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов применялась следующая методика определения моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами. Использовались следующие антитела производства Beckman Coulter (США): CD42a-FITC (клон SZ1, кат. № IM1757U), TCR PAN α/β -PE (клон IP26A, кат. № B49177), CD19-ECD (клон J3-119, кат. № IM2708U), CD14-PC5 (клон RMO52, кат. № IM2640U), CD56-PC7

(клон N901 (NKH-1), кат. № A51078), CD16-Pacific Blue (клон 3G8, кат. № A82792), CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416); антитела производства Becton Dickinson (США): CD4-BUV395 (клон RPA-T4, кат. № 564724), CD8-BUV496 (клон RPA-T8, кат. № 612942), CD3-BUV661 (клон UCHT1, кат. № 612964); антитела производства BioLegend (США): HLA-DR-Brilliant Violet 785™ (клон L243, кат. № 307642). Удаление эритроцитов из образцов осуществляли при помощи коммерческого лизирующего раствора BD FACS™ Lysing Solution (кат. № 349202; Becton Dickinson, США). По завершении инкубации образцы однократно отмывали от несвязавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин при 300 g). Полученный клеточный осадок ресуспендировали в 300 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержавшего 1 % нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011; Sigma-Aldrich, США). Абсолютные значения были получены в одноплатформенной системе с помощью реаген-

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1
RESPIRATORY FAILURE INDICATORS OF THE STUDIED
PATIENTS

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тест Краскела – Уоллиса (χ^2 ; p)
Степень тяжести, %	Лёгкая – 42 Средняя – 58 Тяжёлая – 0	Лёгкая – 22 Средняя – 78 Тяжёлая – 0	Лёгкая – 4 Средняя – 56 Тяжёлая – 40 ^{#, ^}	$\chi^2 = 72,6$ $p = 0,644$
Пол: ж/м	26/15	26/22	22/21	$\chi^2 = 1,67$ $p = 0,644$
Возраст, Ме (25; 75)	55 (38; 65)	56 (52; 60)	66 (57; 71) [#]	$\chi^2 = 16,8$ $p < 0,001$
SpO ₂ (%), Ме (25; 75)	97 (96; 98)	94 (94; 94)*	96 (94; 97) ^{#, ^}	$\chi^2 = 31,164$ $p < 0,001$
SpO ₂ /FiO ₂ (%), Ме (25; 75)	462 (457; 467)	448 (443; 449)*	317 (254; 320) ^{#, ^}	$\chi^2 = 117,037$ $p < 0,001$
САД (мм рт. ст.)	122 (120; 130)	121 (120; 130)	130 (120; 140)	$\chi^2 = 7,67$ $p = 0,053$
ДАД (мм рт. ст.)	80 (80; 80)	80 (63; 80)	80 (74; 90)	$\chi^2 = 3,73$ $p = 0,292$
Сопутствующая патология, %	Нет – 42 ГБ – 52 ИБС – 28 Атеросклероз – 30 СД – 9 ХОБЛ – 7 Бронхиальная астма – 2 Ожирение – 11 Болезни ЖКТ – 2 Болезнь Паркинсона – 2 Мочекаменная болезнь – 2	Нет – 11 ГБ – 66 Атеросклероз – 44 ИБС – 23 Бронхиальная астма – 11 Ожирение – 7	Нет – 7 ГБ – 56 ИБС – 40 Атеросклероз – 41 СД – 23 ХОБЛ – 16 Бронхиальная астма – 3 Ожирение – 50 Болезни ЖКТ – 9 Пиелонефрит – 9 Заболевания ЩЖ – 1 Анемия – 4 Ревматоидный артрит – 1 [#]	$\chi^2 = 44,3$ $p < 0,001$

Примечания. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЩЖ – щитовидная железа; * – различия между первой и второй группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – различия между первой и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$; [^] – различия между второй и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$.

та FlowCount™ (Beckman Coulter, США). В каждом образце анализировалось не менее 50 000 лимфоцитов периферической крови.

Определение уровней TF, D-димера, tPA, PAI-1 в сыворотке крови проводили на мультиплексном анализаторе с помощью панели LEGENDplex™ Human Thrombosis Mixand Match Subpanel (BioLegend, США). Уровень ICAM-1 и VCAM-1 в сыворотке крови проводили с использованием мультиплексной панели LEGENDplex™ Human Vascular Inflammation Panel (BioLegend, США).

Регистрацию данных проводили на приборе Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США). Анализ выполняли в программе LEGENDplex™ Data Analysis Software v. 8.0 (BioLegend, США). Математическую обработку цитометрических данных проводили при помощи программы Kaluza™ v. 1.2 (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллисса программой Jamovi v. 2.4. Результаты представлены как медиана (Me) и процентиля (25-й; 75-й). Статистическую значимость различий между группами (p) оценивали при помощи попарных сравнений Дваска – Стила – Кричлоу – Флигнера. Корреляционный анализ осуществляли по методу Спирмена. Статистически значимыми считались данные при количественной характеристике случайностей (p) не более 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оказалось, что содержание тканевого фактора не менялось у больных первой и второй групп и возрастало на 24 % в третьей группе обследуемых по сравнению с больными с индексом SpO_2/FiO_2 более 450 % ($p = 0,008$). Вместе с тем уровень PAI-1 был высоким во второй группе обследуемых ($p = 0,009$) и резко снижался в третьей ($p < 0,001$). Однако повышенный по сравнению с первой группой уровень D-димера был зарегистрирован нами во второй ($p = 0,026$) и третьей ($p < 0,001$) группах включённых в исследование пациентов (табл. 2), что свидетельствует о наличии тромбообразования у лиц, имеющих индекс SpO_2/FiO_2 до 450 %.

Уровень молекул ICAM-1 и VCAM-1 значительно возрос в третьей группе больных. Так, количество ICAM-1 в третьей группе в 4 раза выше, чем в первой ($p = 0,031$), и в 7,5 раза – чем во второй ($p = 0,021$), а VCAM-1 – в 5 раз больше, чем в первой ($p < 0,001$), и в 8 раз больше, чем во второй ($p = 0,028$) (табл. 3).

В ходе исследования была установлена умеренная положительная корреляция между индексом SpO_2/FiO_2 и уровнем VCAM-1 ($r = 0,349$; $p < 0,001$), что указывает на связь между состоянием дыхательной функции и экспрессией молекул клеточной адгезии. Также была выявлена слабая положительная корреляция между индексом SpO_2/FiO_2 и уровнем PAI-1 ($r = 0,206$; $p = 0,012$),

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тест Краскела – Уоллиса (χ^2 ; p)
TF, пг/мл	156 (115; 207)	142 (131; 206)	205 (146; 287) [#]	$\chi^2 = 9,566$ $p = 0,008$
tPA, пг/мл	5489 (2035; 11485)	7789 (6029; 23372)	3426 (1579; 8119)	$\chi^2 = 6,532$ $p = 0,038$
PAI-1, нг/мл	429 (135; 767)	1090 (914; 1260) [*]	241 (100; 643) [^]	$\chi^2 = 13,462$ $p = 0,001$
D-димер, пг/мл	2727 (1699; 3765)	5355 (3042; 7812) [*]	4005 (2932; 6320) [*]	$\chi^2 = 19,578$ $p < 0,001$

Примечания. * – различия между первой и второй группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – различия между первой и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$; [^] – различия между второй и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$.

TABLE 2
INDICATORS OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS SYSTEM
IN PATIENTS WITH COVID-19

ТАБЛИЦА 3
СОДЕРЖАНИЕ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ (пг/мл)

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Тест Краскела – Уоллиса (χ^2 ; p)
ICAM-1	85,5 (35,1; 497)	45,7 (30,2; 103)	346 (227; 428) ^{#; ^}	$\chi^2 = 10,551$ $p = 0,005$
VCAM-1	170 (80,0; 706)	110 (91,0; 283)	883 (609; 1183) ^{#; ^}	$\chi^2 = 27,798$ $p < 0,001$

Примечания. * – различия между первой и второй группами статистически значимы при $p < 0,05$; [#] – различия между первой и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$; [^] – различия между второй и третьей группами статистически значимы при $p < 0,05$.

TABLE 3
THE CONTENT OF ADHESION MOLECULES (pg/ml)

ТАБЛИЦА 4
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ

Показатели	SpO ₂	FiO ₂	SpO ₂ /FiO ₂
VCAM-1	$r = -0,287; p < 0,001$	$r = 0,273; p < 0,001$	$r = 0,349; p < 0,001$
TF	–	–	$r = -0,181; p = 0,027$
PAI-1	–	$r = -0,180; p = 0,028$	$r = 0,206; p = 0,012$

TABLE 4
CORRELATIONS

что отражает влияние ингибитора активатора плазминогена на дыхательную функцию. Примечательно, что между индексом SpO₂/FiO₂ и уровнем тканевого фактора (TF) наблюдалась слабая отрицательная корреляция ($r = -0,181, p = 0,027$), что может свидетельствовать о противоположной динамике этих показателей в патогенезе дыхательной недостаточности. Все данные представлены в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецептором ACE-2 эндотелиоцита, нарушает его функции и способствует тем самым сужению сосудов, воспалению и прокоагулянтному статусу по оси ACE/Ang I–II. Одновременное развитие инфекции SARS-CoV-2 и ранее существовавшей эндотелиальной дисфункции на фоне сахарного диабета, ожирения, болезней сердца или старения может ещё больше усугубить нарушение защитного действия ACE-2, превращая ранее существовавшую дисфункцию эндотелия в эндотелит. Последний вызывает нарушение целостности сосудистой стенки, что приводит к развитию альвеолярного отёка, обнажению тромбогенной базальной мембраны и активации каскада свёртывания крови, обтурации альвеолярных капилляров лейкоцитами, в результате усугубляются нарушения вентилиционно-перфузионного баланса и развивается гипоксия. Кроме этого, эндотелиоциты, высвобождая цитокины, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов и образование лейкоцитарно-тромбоцитарных коагратов [7], тем самым приводя к дальнейшему повреждению паренхимы лёгких. Это подтверждает и наше исследование.

Не вызывает удивления резкое увеличение уровня TF у больных, требующих интенсивной кислородной поддержки. Известно, что основным источником TF при COVID-19 является эндотелий, который повреждается как непосредственно вирусом SARS-CoV-2, так и вторичными механизмами – иммобилизацией через Fc-рецептор иммунных комплексов на эндотелиоцитах, активацией системы комплемента, миграцией провоспалительных клеток [10]. Другим источником TF при цитокиновом шторме являются моноциты и макрофаги [11]. Тканевой фактор, с одной стороны, экспрессируется на поверхности названных клеток; с другой, находится в растворимой форме в биологических жидкостях и, наконец, концентрируется в микровезикулах, циркулирующих в кровотоке [12, 13]. Всё сказанное приво-

дит к быстрому формированию внешней теназы, активации X-фактора, образованию протромбиназы, генерации тромбина и фибринообразованию. Следует указывать, что тромбы образуются как *in situ* в лёгочной ткани, так и в основном в венозном кровотоке с последующей эмболизацией сосудов малого круга и ожидаемым снижением перфузии лёгких. Названные сдвиги сопровождаются «протеазным взрывом» и вторичным выбросом TF из повреждённых эндотелиоцитов и форменных элементов крови. Таким образом, формируется «порочный круг», конечным исходом которого является фатальное снижение перфузии лёгких. На предполагаемый механизм патогенеза гипоксии указывают и другие факторы. Так, у пациентов третьей группы резко снижается tPA, что свидетельствует о «потреблении» этого активатора в процессе развивающегося гиперфибринолиза. На это же указывает снижение уровня PAI-1. Наконец, во второй и третьей группах обследуемых резко нарастает содержание D-димера, что свидетельствует о перманентном тромбообразовании и тромбозисе. Подобная коагулограмма неоднократно описывалась в литературе как «тромбоз при иммунном воспалении» [14] или сегодня – «иммунотромбоз» [5]. Следует указать, что ярким свидетельством эндотелиальной дисфункции, возникающей при COVID-19, является резкое увеличение уровня ICAM и VCAM. Не подлежит сомнению, что секретируемые молекулы адгезии способствуют формированию агрегатов форменных элементов крови и, следовательно, ещё в большей степени ухудшают перфузию лёгочной ткани и усугубляют гипоксию. Более того, выявляются корреляции между индексом SpO₂/FiO₂ и VCAM, TF и PAI-1. При этом мы не исключаем и другие альтернативные пути свёртывания крови при COVID-19, в первую очередь, связанные с шиповидным белком S вируса. Этот белок способен активировать сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, о чём свидетельствует увеличение концентрации фактора Виллебранда более чем в 5 раз. Белок S способен активировать переход фибриногена в фибрин без участия тромбина, а также снижать содержание естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин-111, альфа-2 макроглобулин, и запускать контактную фазу свёртывания крови [15]. Более того, имеется прямое указание на то, что папаиноподобная протеаза белка S резко блокирует активность антикоагулянтной системы «тромбомодулин – протеин С» [16]. Белок S вовлекает в активацию систему комплемента с генерацией мембраноатакующего комплекса и последующим лизисом эндотелия и выбросом

тканевого фактора. Параллельно активируется ренин-ангиотензиновая система, и образованный ангиотензин-1 вызывает экспрессию тканевого фактора на эндотелии, альвеоцитах, моноцитах, макрофагах. Тем самым замыкаются новые «порочные круги» тромбообразования и, следовательно, дыхательной недостаточности.

Таким образом, приведённые нами данные свидетельствуют в пользу того, что коагулопатия и эндотелиальная дисфункция являются важным звеном дыхательной недостаточности при COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 обусловлена нарушениями в системе гемостаза, фибринолиза, о чём свидетельствует увеличение уровня тканевого фактора и D-димера, «потребление» тканевого активатора и ингибитора активатора плазминогена. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся усиленной секрецией молекул адгезии, усугубляет патогенез дыхательной недостаточности.

Конфликт интересов

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Автор выражает огромную благодарность Цыбикову Намжилу Нанзатовичу и Фефеловой Елене Викторовне за консультативную помощь; Терешкову Павлу Петровичу за техническое сопровождение исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15(5): 499-514. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Shkoda AS, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 15(5): 499-514. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247
2. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51(4): 51-63. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS. COVID-19: Impact on immunity, hemostasis and possible methods of correction. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020; 51(4): 51-63. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0301179820040037
3. Gando S, Wada T. Thromboplasmin inflammation in COVID-19 coagulopathy: Three viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2021; 12: 649122. doi: 10.3389/fimmu.2021.649122
4. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy.

Circulation. 2020; 142(12): 1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATION.120.048488

5. Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г. Активация тромбоцитов и механизмы формирования тромбозов у больных с тяжелым течением COVID-19. Альтернативные механизмы деятельности системы гемостаза. *Успехи современной биологии*. 2023; 143(4): 335-358. [Kuznik BI, Smolyakov YN, Tsybikov NN, Shapovalov KG. Platelet activation and mechanisms of thromboembolism formation in patients with severe COVID-19. Alternative mechanisms of hemostasis system activity. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2023; 143(4): 335-358. (In Russ.)].

6. Xiang M, Wu X, Jing H, Liu L, Wang C, Wang Y, et al. The impact of platelets on pulmonary microcirculation throughout COVID-19 and its persistent activating factors. *Front Immunol*. 2022; 28(13): 955654. doi: 10.3389/fimmu.2022.955654

7. Бурдиенко Т., Фефелова Е., Шаповалов К., Терешков П., Цыбиков Н. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарных коагулянтов в патогенезе эндотелиальной дисфункции у пациентов, инфицированных SARS-коронавирус-2. *Патогенез*. 2024; 22(1): 41-48. [Burdienko T, Fefelova E, Shapovalov K, Tereshkov P, Tsybikov N. The contribution of lymphocyte-platelet coagulants in the pathogenesis of endothelial dysfunction in patients infected with SARS-COV-2. *Pathogenesis*. 2024; 22(1): 41-48. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2310-0435.2024.01.41-48

8. Zając P, Kazirod-Wolski K, Oles I, Sielski J, Siudak Z. Role of fibrinolysis in the management of patients with COVID-19 and thromboembolic complications: A review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(10): 356. doi: 10.3390/jcdd9100356

9. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов». *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8(4): 974-992. [Khaidukov SV, Baidun LA, Zurochka AV, Totolyan AA. Standardized technology "Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers". *Russian Journal of Immunology*. 2014; 8(4): 974-992. (In Russ.)].

10. Кузник Б.И., Ройтман Е.В., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н. Полипотентные механизмы регуляции системы гемостаза и тромбообразования при COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023; (2): 67-89. [Kuznik BI, Roitman EV, Tsybikov NN, Shapovalov KG, Smolyakov YuN. Pluripotent mechanisms for regulation of hemostasis and thrombogenesis in COVID-19. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2023; (2): 67-89. (In Russ.)].

11. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты – связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом. *Успехи физиологических наук*. 1983; 14(4): 27-29. [Tsybikov NN. Mononuclear phagocytes – a link between immunogenesis, hemostasis and fibrinolysis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 1983; 14(4): 27-29. (In Russ.)].

12. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии. *Иммунология*. 2015; 36(5): 280-283. [Fefelova EV, Tereshkov PP, Dutov AA, Tsybikov NN. Some immune system indices in experimental hyperhomocysteinemia. *Immunology*. 2015; 36(5): 280-283. (In Russ.)].

13. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Сосудистая стенка как ферментный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов. *Физиологи-*

ческий журнал СССР имени И.М. Сеченова. 1987; 73(4): 498-505. [Kuznik BI, Tsybikov NN. Vascular wall as an efferent regulator of immunogenesis, hemostasis, kallikrein-kinin system and regenerative processes. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova*. 1987; 73(4): 498-505. (In Russ.)].

14. Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И. Иммунный механизм регуляции гемостаза. *Гематология и трансфузиология*. 1986; 31(2): 23-28. [Tsybikov NN, Kuznik BI. Immune mechanism of hemostasis regulation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1986; 31(2): 23-28. (In Russ.)].

15. Карасов И.А., Кузнецова В.В., Колесникова Ю.А. Роль белков S-100 в атерогенезе: обзор. *Международный студенческий научный вестник*. 2019; 6: 28-32. [Karasov IA, Kuznetsova VV,

Kolesnikova YA. S-100 proteins in atherosclerosis: A literature review. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2019; 6: 28-32. (In Russ.)]

16. Егорова В.В., Звягин А.А., Демидова В.С. Борисов И.В. Значение исследования многофункциональной системы протеина С при лечении больных непрямыми антикоагулянтами (обзор литературы). *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2022; 9(1): 12-19. [Egorova VV, Zvyagin AA, Demidova VS. Significance of the multifunctional protein C system research in the treatment of patients with indirect anticoagulants (literature review). *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2022; 9(1): 12-18. (In Russ.)]. doi: 10.25199/2408-9613-2022-9-1-12-18

Сведения об авторе

Татьяна Олеговна Бурдиенко – аспирант кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>

Information about the author

Tatyana O. Burdienko – Postgraduate at the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: tatyana.mishkileeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-3982-4220>