

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА COVID-19

Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Сосюкин А.Е.
*ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»
(192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация)*

Основной целью настоящей работы было обоснование целесообразности и возможных направлений влияния средств фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции для профилактики патологических состояний, сопутствующих новой коронавирусной инфекции. Проведен анализ доступной литературы о функциях эндотелия, выполнено изучение зарубежного и отечественного опыта о возможных направлениях фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. Представлен обзор имеющихся в доступной литературе сведений о дисфункции эндотелия с обоснованием роли повреждения эндотелия сосудов, как одного из центральных звеньев в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома. Показаны фазы формирования этапов эндотелиальной дисфункции, определены механизмы повреждения эндотелия при новой коронавирусной инфекции. Предложены возможные направления фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции, которые позволят предотвратить риск возникновения осложнений новой коронавирусной инфекции, в том числе за счет разработки патогенетически обоснованных направлений фармакотерапии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, патогенез, эндотелиальная дисфункция, вирусная пневмония, фармакотерапия.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A LINK IN COVID-19 PATHOGENESIS

Ivanov M.B., Shustov E.B., Litvinchev B.S., Rejnyuk V.L., Fomichev A.V., Sosyukin A.E.

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia

The main purpose of this work was to substantiate the feasibility and possible directions of influence of pharmacological correction of endothelial dysfunction for the prevention of pathological conditions associated with a new coronavirus infection. The analysis of available literature on endothelial functions is carried out, the study of foreign and domestic experience on possible directions of pharmacological correction of endothelial dysfunction is performed. The review of available literature data on endothelial dysfunction with justification of the role of vascular endothelial damage as one of the central links in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome is presented. The phases of formation of stages of endothelial dysfunction are shown, the mechanisms of endothelial damage in a new coronavirus infection are determined. Possible directions of pharmacological correction of endothelial dysfunction are proposed, which will prevent the risk of complications of a new coronavirus infection, including through the development of pathogenetically justified directions of pharmacotherapy.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, pathogenesis, endothelial dysfunction, viral pneumonia, pharmacotherapy.

Введение

Несмотря на то, что внимание огромного числа исследователей во всем мире сосредоточено на разработке эффективных клинических протоколов и рекомендаций по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией, наличие большого числа тяжелых форм заболевания и смертельных исходов позволяет считать, что до настоящего времени у врачей не сформирована целостная картина патогенеза этого заболевания, позволяющая проводить его эффективное лечение и профилактику развития критических осложнений. В ряде исследований у пациентов с тяжелыми формами течения COVID-19 была обнаружена статистически достоверная связь между выявлением микротромбов в легочных сосудах, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов [1, 2, 3, 4, 5]. Однако при описании патогенеза COVID-19, а также факторов, участвующих в развитии осложнений новой коронавирусной инфекции, дисфункции эндотелия уделяется недостаточное внимание.

Патогенез внутрисосудистых нарушений свертывания при коронавирусной инфекции представлен тремя взаимосвязанными между собой процессами, образующими порочный патологический круг [6]:

- цитопатическое повреждающее действие вируса на эндотелиальные клетки сосудов, которые несут на себе молекулы АПФ2 и CD147, с которыми вирус получает возможность взаимодействия при разрушении аэрогематического барьера и развивающейся виремии (Рисунок 1).

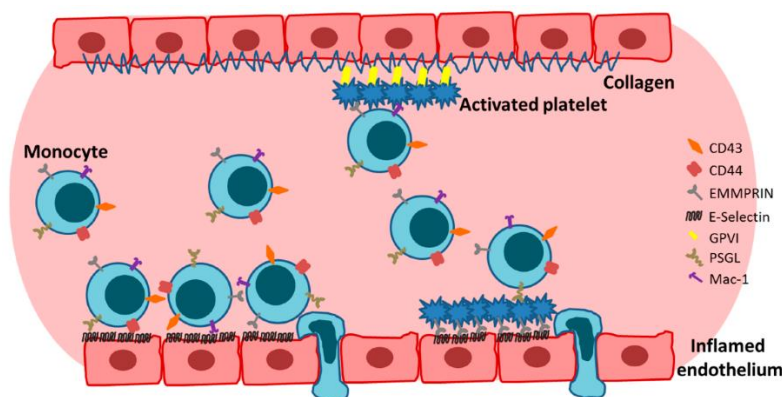


Рисунок 1. Влияние маркера CD147 (базигина, EMMPRIN, трансмембранной сериновой протеазы) на развитие повреждения эндотелия при COVID-19 (цит. по: [https://medach.pro/post/2300]).

- «цитокиновый шторм», оказывающий повреждающее воздействие на эндотелий сосудов и обеспечивающий воспалительную реакцию с рекрутированием в очаг повреждения лейкоцитов, макрофагов, лимфоидных элементов и активацией свертывания крови («воспалительно-коагуляционного (тромботического) торнадо»);

- развитие системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, не исключена также роль вирус-индуцированных аутоиммунных реакций.

Необходимо учитывать, что у пожилых людей, наиболее чувствительных к коронавирусной инфекции, во многих случаях эндотелиальная функция нарушена и без дополнительных вирусных влияний. Повреждение эндотелия может быть обусловлено многими причинами, среди которых немаловажная роль отведена экзогенным – травмам, хроническим интоксикациям психоактивными веществами и соединениями тяжелых металлов [7, 8, 9, 10], повышающих, в свою очередь, риск заболеваемости COVID-19 и влияющих в дальнейшем на тяжесть течения инфекции [11, 12, 13]. В работе Е.Е. Ермолаевой с соавт. показано, что эндотелий сосудов является одной из главных мишеней фосфорорганических соединений при хроническом воздействии даже субсимптоматических концентраций [14]. Интоксикации во взаимодействии со стресс-факторами способны инициировать активацию перекисного окисления липидов, продукты

которого могут повреждать мембраны эндотелиоцитов, вызывая развитие атеросклеротических процессов [15]. Кроме экзогенных факторов, существенное воздействие на тяжесть течения COVID-19 могут оказывать сопутствующие онкологические заболевания, артериальная гипертензия, неврологическая патология, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и пр., в комплексной основе развития и прогрессирования которых также рассматривается эндотелиальная дисфункция [16, 17, 18, 19]. Комбинированное повреждение эндотелия за счет сочетанного воздействия экзогенных и эндогенных факторов во многом должно предопределять течение и исход COVID-19. Поэтому целостный взгляд на эндотелиальную дисфункцию как на значимое звено патогенеза COVID-19, позволит предотвратить риск формирования патологии, осложняющей течение новой коронавирусной инфекции, в том числе за счет разработки патогенетически обоснованных направлений фармакотерапии.

Цель исследования: Обосновать целесообразность и возможные направления влияния средств фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции для профилактики развития каскада патологических реакций, сопутствующих течению новой коронавирусной инфекции.

Основная часть

Сосудистый эндотелий – это уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. По классическому определению сосудистый эндотелий представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [20]. По современным представлениям эндотелий – это не просто полупроницаемая мембрана, а активный эндокринный орган, самый большой в теле человека. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ – оксид азота, простациклин, фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, тромбомодулин, рецептор протеина С и пр. Факторы, синтезируемые в эндотелии и определяющие его функции, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы, синтезируемые в эндотелии и определяющие его функции (по Ю.С. Мельниковой и Т.П. Макаровой) [21]

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
<i>Вазоконстрикторы</i>	<i>Вазодилататоры</i>
Эндотелин, Ангиотензин II, Тромбоксан A2, Простагландин H2	Оксид азота, Простациклин, Эндотелиновый фактор деполяризации, Адреномедулин
Факторы гемостаза	
<i>Протромбогенные</i>	<i>Антитромбогенные</i>
Тромбоцитарный фактор роста, Ингибитор тканевого активатора плазминогена, Фактор Виллебранда (VIII фактор свёртывания), Ангиотензин IV, Эндотелин I, Фибронектин, Тромбоспондин, Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Оксид азота, Тканевой активатор плазминогена, Простациклин, Тромбомодулин
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
<i>Стимуляторы</i>	<i>Ингибиторы</i>
Эндотелин I, Ангиотензин II, Супероксидные радикалы, Эндотелиальный фактор роста	Оксид азота, Простациклин, Натрийуретический пептид С-типа, Гепариноподобные ингибиторы роста
Факторы, влияющие на воспаление	
<i>Провоспалительные</i>	<i>Противовоспалительные</i>
Фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, Супероксидные радикалы, С-реактивный белок	Оксид азота

Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. К важнейшим функциям эндотелия относят поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Неповрежденный эндотелий обладает способностью поддерживать баланс между выполняемыми им разнонаправленными функциями: синтезом про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса, в нем представлены собственные элементы ренин-ангиотензиновой системы [22]. В физиологических условиях преобладают вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Дисфункция эндотелиальных клеток нарушает этот баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу и воспалению.

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов, в результате чего эндотелий не в состоянии правильно регулировать гемореологический баланс крови, нарушение которого неизбежно приводит к поражению органов и развитию полиморфной патологии [22]. К основным факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относятся изменение скорости кровотока, циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксия [23]. К ведущим факторам риска повреждения эндотелия, способствующим изменению физиологического баланса в организме, относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 β и -8, фактора некроза опухоли альфа), усиление процессов перекисного окисления липидов, нарушения микроциркуляции, повышение системного и внутривисочного давления, гипоксия [14, 15, 24, 25]. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов.

Морфологические проявления коронавирусной инфекции, при которых определяется микроангиопатия в виде деструктивно-продуктивного тромбоваскулита и гиперкоагуляционного синдрома были представлены в атласе под редакцией профессора О.В. Зайратьянца [26]. Вероятно, что персистирующий воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как триггер для активации каскада нарушений свертывания крови.

Связующую роль между системой гемостаза и эндотелием сосудов играет гликопротеин плазмы крови фактор фон Виллебранта (von Willebrand factor, VWF) – компонент VIII фактора свертывания крови, продуцируемый эндотелием сосудов. Секреция мультимеров VWF из внутриклеточных органелл, известных как тела Вейбеля-Паладе, необходима для адгезии тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов. Важно отметить, что уровень VWF в плазме крови является индикатором активации и повреждения эндотелия [27]. VWF также является маркером повреждения легочного эндотелия, и некоторые исследования предполагают, что уровень VWF может быть связан с респираторными заболеваниями и острым повреждением легких [28].

Выделяют четыре формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [21]. *Вазомоторная форма* эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения между

эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. *Тромбофилическая форма* эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки. Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов происходит при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, опухолевых заболеваниях. *Адгезивная форма* эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия — постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На люминальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии селективов осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах. *Ангиогенная форма* эндотелиальной дисфункции связана с нарушением неоангиогенеза — процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям.

При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (токсины, гипоксия, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и

т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии.

Маркерами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию. Основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота (NO) [29]. Пусковым медиатором оксидативного стресса в сосудистом русле является NADH/NADPH-оксидаза цитоплазматической мембраны макрофагов, которая продуцирует супероксид-анионы. Кроме того, при наличии гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование NO за счет накопления ингибиторов NO-синтазы, таких как L-глутамин, асимметричный диметиларгинин, а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтазы — тетрагидробиоптерина [30]. NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS): нейрональной, или мозговой (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Синтезированный в эндотелии оксид азота диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатация. Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворённым кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие синтеза NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области.

В формировании этапов эндотелиальной дисфункции при новой коронавирусной инфекции [27] можно выделить четыре фазы: I - фаза начала вирусной пневмонии; II -

фаза генерализации легочного повреждения коронавирусом; III - фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности; IV - фаза нарастающей токсемии.

Основная причина формирования первой фазы – гиперцитокинемия. При генерализованном повреждении вирусом легочной ткани (альвеолоцитов I и II типа, легочных макрофагов) происходит резкая активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли), а также активация синтеза простагландинов и лейкотриенов, приводящая к повышению активности гиалуронидазы. Гиалуронидаза, в свою очередь, начинает расщеплять межуточное вещество легочного интерстиция и снижает прочность альвеолярно-капиллярного барьера. Под влиянием провоспалительных цитокинов и простагландинов происходит гиперэкспрессия селектинов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), которые, участвуя во взаимодействии с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию к эндотелию сосудов и альвеолярному эпителию. Одновременно с этим происходит снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению генерации оксида азота и связанной с ним вазодилатирующей, антикоагулянтной и противовоспалительной функции эндотелия. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе локальной воспалительной реакции при формировании острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а в более поздние сроки – повреждений почек, развитии периферических васкулитов и капилляротоксикоза.

Фаза генерализации легочного повреждения новым коронавирусом связана с прямым повреждением клеток эндотелия циркулирующим вирусом SARS-CoV-2 в крови – на поверхности эндотелиальных клеток есть несколько типов «ворот» для коронавируса. Наиболее значим этот фактор при формировании эндотелиальной дисфункции в легочных сосудах, клубочковом аппарате почек, коронарных и мозговых сосудах. Поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов производят большое количество эндотелина, формируется локальный спазм сосудов микроциркуляторного русла легких, повышается легочное артериальное давление [31]. Жидкость из сосудистого русла проникает в интерстициальное пространство, развивается интерстициальный отек, затрудняющий транспорт газов через альвеолярно-капиллярный барьер. Далее резко снижается газообменная функция, усиливается гипоксемия, развивается дыхательный ацидоз, в крови накапливается углекислый газ, вызывающий гиперстимуляцию дыхательного и вегетативных центров ствола мозга. На этом фоне прогрессирует дыхательная недостаточность. В почках более значимым является генерация сосудосуживающих

простагландинов H₂, что приводит к нарушению клубочкового кровотока и снижению экскреционных и резорбтивных процессов в дистальных отделах нефрона.

На третьей фазе (фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности) неблагоприятные влияния на эндотелий оказывают редукция кровотока, ацидоз, гипоксемия и циркуляторная гипоксия. Нарушения функции эндотелия носят, в основном, компенсаторный характер и направлены на улучшение микроциркуляции, устранение повышенного тонуса и/или спазма регионарных сосудов. Однако при этом может усиливаться секреция вазодилатирующих факторов (оксида азота, эндотелиального релаксирующего фактора, эндотелиального деполяризующего фактора) и прокоагулянтов, особенно ингибитора тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда. Угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания поддерживает длительное существование внутрисосудистых микротромбов, что является важным элементом патогенеза синдрома полиорганной недостаточности.

В фазе нарастающей токсемии повреждение эндотелия связано с эндотоксикозом, вызванным нарушениями капиллярного барьера кишечника и резорбцией кишечных и микробных токсинов, нарушением детоксикационной функции печени (в особенности – детоксикации аммиака в цикле синтеза мочевины), а также нарушением выведения шлаков обмена почками в результате начала формирования острой почечной недостаточности. Под влиянием эндотоксинов происходит ослабление трофики и энергетического обеспечения клеток эндотелия, их способности поддерживать отрицательный заряд на своей поверхности, поддерживать гемореологический и коагуляционный баланс. Повышается экспрессия фактора активации тромбоцитов, фибронектина. В результате формируются условия для внутриорганных тромботических повреждений, нарушении микроциркуляции, угнетения функции страдающих при этом органов. В активированных тромбоцитах происходит усиленное образование и высвобождение из гранул тромбоцитарного фактора роста, являющегося митогеном фибробластов, в результате чего усиливается образование проколлагена и коллагена, гиалиновых мембран в легких, вслед за тем активируются и поддерживаются процессы фиброзной трансформации легочной ткани.

С учетом проанализированного материала возникает необходимость рассмотрения возможностей коррекции эндотелиальной дисфункции при коронавирусной инфекции. К настоящему времени известен широкий спектр групп лекарственных средств, устраняющих проявления эндотелиальной дисфункции [32, 33], которые следует разделить на группы в зависимости от основного механизма действия.

1. Препараты, устраняющие цитокиновую активацию эндотелиальной дисфункции. К этой группе относятся представители фармакологического класса терапевтических моноклональных антител на основе целого ряда действующих активных субстанций:

- тоцилизумаб, сарилумаб – блокаторы рецептора к интерлейкину-6, ограничивают каскад активации клеток иммунной системы, выброс провоспалительных цитокинов, снижают влияние цитокинового «шторма» на формирование острого респираторного дисстресс-синдрома и эндотелиальную дисфункцию сосудов легких. Основное показание к применению - профилактика реакций отторжения трансплантата, системная генерализованная воспалительная реакция, аутоиммунные заболевания.
- натализумаб – блокатор рецепторов к хемотаксическому белку альфа4-бета1 интегрина, снижает миграцию макрофагов, нейтрофилов, препятствует массивному выбросу цитокинов (профилактика цитокинового шторма). Основное показание к применению - рассеянный склероз, болезнь Крона.
- адалимумаб – блокатор рецепторов к провоспалительному цитокину ФНО-альфа. Вызывает ослабление системной воспалительной реакции, иммунного компонента воспаления, повреждения базальной мембраны легочной ткани, активации фибробластов. Непосредственно способен вызывать повреждение клеток эндотелия, формируя тем самым эндотелиальную дисфункцию.
- базиликсимаб, даклизумаб – блокаторы кластера дифференциации CD25. Вызывают снижение эффективности работы рецептора к интерлейкину-2, ограничение каскада активации иммунных клеток, высвобождения провоспалительных цитокинов, Т-клеточных киллеров, иммунного повреждения эндотелия сосудов и ткани легкого, клеток нейроглии. Основное показание к применению – профилактика и лечение реакции отторжения трансплантата, рассеянный склероз.

Способность снижать выброс цитокинов имеется также у других препаратов, не относящихся к группе иммунотропных моноклональных антител:

- синтетический периферический аналог энкефалина тирозил-β-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат, применяемый для стимуляции репаративных процессов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитах. Препарат снижает образование и высвобождение провоспалительных цитокинов, активизирует механизмы неспецифической антирадикальной защиты и подавления оксидативного стресса, репаративно-регенерационные протеинсинтезы.

- блокатор активности Т-лимфоцитов гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия, который оказывает иммунодепрессивное действие, подавляет реакции гуморального и клеточного иммунитета, при выраженных аутоиммунных процессах снижает абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови, вызывая при этом пропорциональное снижение как хелперов, так и супрессоров, но сохраняет число стволовых клеток периферической крови. Снижает продукцию ФНО-альфа, усиливает образование противовоспалительного цитокина интерлейкина-7. Основное показание к применению – пересадка органов, аутоиммунные поражения кожи, суставов, гемолитическая анемия. Применяется для защиты стволовых клеток костного мозга при цитостатической терапии.

- средство базисной терапии коллагенозом аминокислотного ряда мефлохин, способное связывать свободные радикалы, стабилизировать клеточные и субклеточные мембраны, снижать высвобождение лизосомальных ферментов, подавлять реактивность лимфоцитов, тормозить хемотаксис лейкоцитов, угнетать активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижать внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов. За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами вещество оказывает цитотоксическое влияние, которое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия. Снижая высвобождение некоторых лимфокинов, препятствует возникновению клонированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации). Основное показание к применению – коллагенозы, малярия. При коронавирусной инфекции нарушает проникновение вируса в клетки через «ворота», сопряженные с сериновой протеазой базигин (CD147), тормозит рН-зависимые этапы репликации вируса.

- глюкокортикоидное средство дексаметазон, вызывающее угнетение гипериммунных реакций, тормозящее образования простагландинов, лейкотриенов, подавляющее активность лимфоцитов и плазматических клеток, лимфопению, стабилизирующее клеточные мембраны, обладающее противошоковым действием при развившейся полиорганной недостаточности. Усиливает продукцию сурфактанта неповрежденными альвеоцитами II типа. Из всех представителей глюкокортикоидных препаратов именно для дексаметазона характерна наиболее выраженная способность подавлять иммунные реакции организма. С учетом легочной локализации процесса при коронавирусной инфекции целесообразным может быть ингаляционное применение глюкокортикоидов в связи с чем целесообразно проверить возможную эффективность

целого ряда ингаляционных глюкокортикоидов, применяемых в настоящее время как антиастматические средства.

2. Блокаторы эндотелиновых рецепторов, которые в настоящее время применяются для лечения легочной гипертензии (бозентан – неселективный блокатор эндотелиновых рецепторов E_{Тa} и E_{Тb}, ситаксентан – селективный блокатор эндотелиновых рецепторов E_{Тa}, амбризентан – селективный несульфонамидный блокатор эндотелиновых рецепторов E_{Тa}). При коронавирусной инфекции препараты с данными активными веществами могут быть полезны на ранних стадиях формирования вирусной пневмонии для устранения легочной гипертензии, снижения формирования интерстициального отека легких, снижения риска образования внутрисосудистых тромбов в сосудах легких.

3. Активаторы рецепторов релаксина-2. Система релаксинов – пептидных факторов, регулирующих тонус сосудов легких, почек, а также в системном кровотоке, при эндотелиальной дисфункции не способна адекватно компенсировать действие в циркулирующих крови гуморальных ангиоспастических факторов, так как часть ее исполнительных механизмов замыкается на эндотелиальную NO-синтазу, эндотелиальный деполяризующий фактор, синтез простагличина и эффекты ЭТв-рецепторов (расположенных на поверхности клеток эндотелия и ограничивающих выброс эндотелина). В связи с этим при развитии повышения легочного артериального давления, сердечной недостаточности, клубочковой фильтрации в почках, возникших на фоне эндотелиальной дисфункции, возникает необходимость применения серелаксина – рекомбинантной молекулы, идентичной пептидному гормону релаксину-2 человека. В почечном и системном кровотоке, а также в эпителии почек релаксин-2 связывается со специфическим рецептором RXFP1, стимулирует быстрые сигнальные пути активации NO-синтазы, а также сигнальные пути замедленного типа, приводящие к стимуляции рецептора эндотелина типа B и экспрессии ангиогенных факторов роста и матриксных металлопротеиназ. Эти пути опосредуют релаксацию сосудов системного кровотока и сосудов почек, что ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудистого русла, снижению легочного давления и центрального венозного давления, нагрузки на сердце и увеличению сердечного выброса. Кроме того, серелаксин оказывает благоприятное воздействие на процессы ремоделирования соединительной ткани в миокарде и почках.

4. Лекарственные средства, восстанавливающие отрицательные заряды на поверхности эндотелия. Представляют собой полисульфатированные соединения

гликозамингликанов, которые сорбируются на поверхности эндотелия и восстанавливают нарушенное при эндотелиальной дисфункции электростатическое отталкивание от эндотелия тромбоцитов, эритроцитов, снижают трансэндотелиальную миграцию гранулоцитов и макрофагов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, формирование пристеночных тромбов и эритроцитарных сгустков. Оказывают дезагрегационное действие, нарушают взаимодействие клеток крови с положительно заряженными фрагментами белков субэндотелиальной мембраны (коллагена, фибрина), тромбина. Уменьшают развитие воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов. К представителям указанной группы относятся сулодексид, гепарин и низкомолекулярные гепарины.

Средством выбора для применения при коронавирусной инфекции является сулодексид, которое может применяться как с целью профилактики эндотелиальной дисфункции, так и ее лечения. Сулодексид представляет собой природную смесь низкомолекулярных гепариноидов (80%) и дерматансульфата (20%). Как низкомолекулярный гепариноид подавляет активный X фактор свертывания крови, оказывая тем самым прямое антикоагуляционное действие. Кроме восстановления отрицательных зарядов мембран, активирует синтез простациклина, повышает уровень таневого активатора фибринолизина, снижает экспрессию генов ингибитора активатора фибринолизина, а также эндотелиальных факторов провоспалительного действия. Тем самым происходит восстановление нормальной функциональной активности клеток эндотелия. При курсовом применении снижает пролиферацию клеток мезангия, уменьшает толщину базальной мембраны сосудов. В тканях легких при ОРДС это может проявляться в виде улучшения альвеолярно-капиллярного транспорта кислорода, снижения толщины гиалиновых мембран в стенке альвеол. Преимуществом сулодексида перед гепаринами является более высокая безопасность применения, низкие риски развития кровотечений и тромбоцитопении. Основное показание к применению – ангиопатии с повышенным риском тромбообразования (в т.ч. микро- и макроангиопатии при сахарном диабете) [34]. На этапе реконвалесценции пациентов с коронавирусной инфекцией сулодексид можно применять перорально.

При тяжелом течении коронавирусной инфекции вместо сулодексида должны применяться препараты из группы низкомолекулярных гепаринов (далтепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция), обладающих более повышенной антикоагулянтной активностью. Важно отметить, что одновременное применение препаратов гепарина или низкомолекулярных гепаринов с сулодексидом и

антиагрегантами не допустимо. Нефракционированный гепарин, по сравнению с низкомолекулярными гепаринами, проявляет более выраженный эндотелиопротектный эффект. Но его введение у многих больных сопровождается развитием тромбоцитопении, которая и так характерна для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции.

5. Синтетические аналоги простагландинов илопрост и алпростадил. Препараты на основе указанных активных веществ восстанавливают эффекты простаглицлина, образование которого клетками эндотелия сосудов в регионах эндотелиальной дисфункции нарушено. При внутривенном инфузионном введении подавляют агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов, вызывают дилатацию артериол и венул, снижают повышенную сосудистую проницаемость, активируют фибринолиз, подавляют адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшают образование активных форм кислорода дегидрогеназами лейкоцитов. Основное показание применения лекарственных средств данной группы – облитерирующие заболевания сосудов.

6. Корректоры микроциркуляции – производные аденозина, метилксантинов и никотиновой кислоты – пентоксифиллин, ксантинола никотинат, дипиридамола. Лекарственные средства из этой группы способствуют восстановлению вазодилатационных эндотелиальных реакций, нарушенных при эндотелиальной дисфункции. Они улучшают микроциркуляцию, снимая спазм прекапилляров и мелких артериол, повышают эластичность эритроцитарных мембран и способность гемоглобина к отдаче кислорода, обладают умеренной антиагрегантной активностью. Под их влиянием улучшается формирование коллатеральной сосудистой сети, улучшается почечный кровоток и клубочковая фильтрация. Активность препаратов в целом не высокая, поэтому они могут быть рекомендованы к применению у больных в стадии реконвалесценции. Возможным ограничением в применении препаратов у пожилых больных с выраженным склерозом сосудов – феномен обкрадывания, так как улучшение микроциркуляции возможно только в зоне сохраненных эндотелиальных механизмов, при отсутствии выраженного склероза сосудов. В клинической практике для лечения больных с коронавирусной инфекцией уже известно применение дипиридамола [35].

7. Ангиопротекторные средства. Механизм действия этих средств связан с подавлением оксидативного стресса непосредственно в сосудистой стенке (в большей степени – венозной) и торможением развития в ней воспалительных процессов. По своей химической природе представляют собой растительные флавоноиды и полифенолы, являющиеся ловушками радикалов, или проявляющие Р-витаминную активность,

ингибируют предварительно активированную фосфолипазу и гиалуронидазу в очаге воспаления. Эти лекарства обладают общей спазмолитической активностью, вызывают расширение спазмированных сосудов, улучшают микроциркуляцию, нормализуют реологические свойства крови (снижение агрегационных свойств тромбоцитов, повышение эластичности эритроцитов и снижение вязкости крови) и проницаемость сосудов (увеличивают резистентность капилляров), уменьшают отечность тканей и активируют метаболические процессы в стенках кровеносных сосудов. Применяются при лечении различных ангиопатий – диабетических (в том числе ретинопатий, нефропатий, поражений церебральных и коронарных сосудов, сосудов нижних конечностей и др.), атеросклеротических поражений сосудов, заболеваний вен с застойными и воспалительными явлениями (включая варикозные расширения), а также при трофических язвах и других патологических процессах [34]. Ангиопротективными свойствами обладают различные комбинированные препараты в числе которых широко применяют корректоры микроциркуляции, а также рекомендованы препараты с венотонизирующим и антиагрегантным действием, витаминные препараты группы Р и их заменители, препараты плодов конского каштана, плодов и листьев красного винограда.

8. Препараты эссенциальных фосфолипидов. Эссенциальные фосфолипиды необходимы в процессе восстановления эндотелиальной функции на этапе реконвалесценции пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. В механизме их действия выделяют прямые мембранные эффекты (увеличение текучести мембраны, уменьшение плотности фосфолипидных структур, восстановление проницаемости мембран, активация фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков), ведущее к уменьшению повреждения эндотелиоцитов, поддержанию в них обменных процессов, повышению секреторного (эндокринно-регулирующего) потенциала. Вторым компонентом эндотелиального действия фосфолипидов является ингибирование процессов перекисного окисления липидов, снижение концентрации простагландинов, уменьшение активации ретикулоэндотелиоцитов и продукции ими коллагена [36].

Заключение

Таким образом, представленный аналитический обзор о влиянии функционального состояния эндотелия на формирование патологических процессов, инициированных воздействием на организм коронавируса из семейства SARS-CoV-2, позволяет выделить повреждение эндотелия в качестве одного из центральных звеньев в патогенезе ОРДС и развитии других тяжелых осложнений COVID-19. Своевременное дифференцированное

назначение средств фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с большой долей вероятности позволит улучшить прогноз при заболевании новой коронавирусной инфекцией, особенно на фоне сопутствующих хронических заболеваний, осложняющих течение COVID-19. Представленные материалы не претендуют на исчерпывающий характер, должны уточняться, корректироваться и дополняться патофизиологами, патоморфологами, инфекционистами, иммунологами, пульмонологами, анестезиологами-реаниматологами и другими специалистами по мере дальнейшего поступления клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования пациентов с COVID-19. Тем не менее, на момент подготовки публикации представленный аналитический обзор предопределяет патогенетический базис фармакотерапии эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

Литература

1. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020;127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195278/>
2. 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>.
3. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv.* 2020;4(12). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322961/>
4. 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>.
5. Lillicrap 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>.
6. Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Под ред. проф. Воробьева П.А. и проф. Елыкомова В.А. М.: Московское городское общество терапевтов; 2020.

7. Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Кан С.Л., Лызлов А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия при тяжелой черепно-мозговой травме. Медицина в Кузбассе. 2019;18(2):5-11.
8. Попкова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Некоторые подходы к определению дисфункции эндотелия при профессиональных заболеваниях токсической этиологии. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2012;4:57-59.
9. Яворовский А.П., Карлова Е.А., Шейман Б.С. Токсикокинетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции как раннего клинического проявления хронического отравления свинцом. Сердце и сосуды. 2015;3(51):92-98.
10. Анохина И.П., Клименко Т.В. Патогенетические механизмы зависимости от психоактивных веществ: исследования медико-биологического отдела ННЦ наркологии в 2019 г. Вопросы наркологии. 2020;1(184):39-59.
11. Dubei M.J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas P., Chatterjee S., Dubei S. COVID-19 and addiction. Diabetes Metab. Syndr. 2020;14(5):817-823. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282772/>
12. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. Nicotine Tob. Res. 2020. Accessed May 13, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669>
13. Chick J. Alcohol and COVID-19. Alcohol and Alcoholism. 2020. Accessed May 13. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agaa039>.
14. Ермолаева Е.Е., Гончаров Н.В., Радилов А.С., Глашкина Л.М., Кузнецов А.В., Мундукшев И.В., Авдонин П.В., Добрылко И.А., Рембовский В.Р. Ингибирование эстераз и функциональная активность макрофагов, тромбоцитов, эндотелия при низкоуровневом воздействии диизопропилфторфосфата и фосфакола. Токсикологический вестник. 2008;2(89):2-7.
15. Василюк В.Б. Эндотелиальная дисфункция и ее возможные механизмы формирования у персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008;1(21):218-224.
16. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124-132.
17. Медведева С.О., Колбасников С.В. Особенности эмоциональных и гемодинамических расстройств у больных артериальной гипертензией с ожирением. Медицинский алфавит. 2016;14(277):38-40.

18. Терентьева Н.Н., Попова М.А. Оценка состояния эндотелиальной дисфункции при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2015;2(24):36-39.
19. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. Неврология и нейрохирургий. Восточная Европа. 2020;10(2):312-329.
20. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А., Ачкасова В.В., Дегтерева О.А., Тугушева Ф.Ф., Зубина И.М. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. Нефрология. 2007;11(4):28-46.
21. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4):659-665.
22. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребенкина И.А. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. Казанский медицинский журнал. 2009;90(1):32–37.
23. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. Российский медицинский журнал. 2005;10(4):94-98.
24. Бобкова И.Н., Чеботарева И.В., Рамеев В.В., Плиева О.К., Козловская Л.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции. Терапевтический архив. 2005;77(6):92-96.
25. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Ешева Л.А., Дементьева Л.А., Якимовских А.В. Повреждение, воспаление сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(4):52-55.
26. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.Р. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
27. Аксенова А.Ю. Фактор Фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19. Экологическая генетика. 2020;18(2):135-138.
28. Wahsh R.El., Amin S., Essa E. Diagnostic value of von Willebrand factor (VWF) in patients suffering from respiratory distress. Eur Respir J. 2011;38:1686.
29. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. Circulation J. 2009;3:411-415.

30. Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies. *Drug Discovery Today*. 2006;11-12:524-526.
31. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;10(2):210-214.
32. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. *ФАРМиндекс-Практик*. 2006;вып.10:2-10.
33. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищева Н.Н. СПб.: Издательство СПбГМУ; 2003.
34. Каркищенко В.Н., Каркищенко Н.Н., Шустов Е.Б. Фармакологические основы терапии. Тезаурус. М., СПб.: Айсинг, 2018.
35. 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>.
36. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для врачей. Под ред. Буерова А.О. М.: Литтера; 2009.