

В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук², М.В. Третьякова³,
Д. Риццо^{1,4}, Ж-К. Грис^{1,5}, И. Элалами^{1,6}, В.Н. Серов⁷, А.С. Шкода⁸, Н.В. Самбурова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская
Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

⁵ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

⁶ Медицинский Университет Сорбонна, Университетский Госпиталь Тенон, Париж,
Франция

⁷ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова,
Москва, Российская Федерация

⁸ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская
Федерация

COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COronaVirus Disease 2019, COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, связанным с коронавирусом 2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2) стала настоящим вызовом человечеству и медицинскому сообществу в 2020 году и поставила целый ряд медицинских, социальных и даже философских вопросов. Практически лавинообразно нарастающее число зараженных за короткое время, связанное с высокой контагиозностью вирусной инфекции, позволило выделить группы пациентов с легкой, средней тяжести и тяжелой формами заболевания. Перед врачами всего мира встала острая проблема лечения большого количества больных в критических состояниях, вызванных COVID-19. Из имеющейся в настоящее время информации о клинических случаях COVID-19 следует, что у больных в критическом состоянии наблюдается клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септического шока с развитием полиорганной недостаточности. В первой части статьи изложены вопросы патогенеза неспецифических универсальных биологических ответов организма в критических состояниях — от феномена Санарелли–Шварцмана до учения о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, септическом шоке, синдроме системного воспалительного ответа и так называемых внеклеточных ловушках нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs). Обсуждаются вопросы цитокинового шторма при тяжелых формах синдрома системного воспалительного ответа, роль воспаления в активации коагуляции и взаимосвязь между воспалением и тромбозом (inflathrombosis). Освещаются современные представления о механизмах так называемых NETозов (NETosis) и их роли в возникновении иммунообусловленных и «воспалительных» тромбозов при аутоиммунных состояниях — васкулитах, антифосфолипидном синдроме, системной красной волчанке. Обсуждаются вопросы возможности участия металлопротеиназы ADAMTS-13 в патогенезе полиорганной недостаточности в условиях тяжелой эндотелиопатии у пациентов с вирусобусловленным септическим шоком.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-COV-2, феномен Санарелли–Шварцмана, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септический шок, синдром системного воспалительного ответа, ADAMTS-13, NETs, цитокиновый шторм.

(Для цитирования: Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., Гри Ж-К., Элалами И., Серов В.Н., Шкода А.С., Самбурова Н.В. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого

свертывания крови. Часть 1. *Вестник РАМН*. 2020;00(0):XXX–XXX. doi: XXXX)

V.O. Bitsadze¹, J.Kh. Khizroeva¹, A.D. Makatsariya¹, E.V. Slukhanchuk²,
M.V. Tretyakova³, G. Rizzo^{1,4}, J.-C. Gris^{1,5}, I. Elalamy^{1,6}, V.N. Serov⁷, A.S. Shkoda⁸,
N.V. Samburova¹

¹ The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Medical Center LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁵ University Montpellier, Montpellier, France

⁶ Medicine Sorbonne University, University Hospital Tenon, Paris, France

⁷ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁸ LA Vorokhobov City Clinical Hospital 67, Moscow, Russian Federation

COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 1

The pandemic of a new coronavirus infection (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) caused by SARS-CoV-2 became a real challenge to humanity and the medical community in 2020 and raised a number of medical, social and even philosophical questions. An almost avalanche-like increase in the number of infected people in a short time, due to the high contagiousness of viral infection, allowed us to identify groups of patients with mild, moderate and severe forms of the disease. Doctors around the world are faced with an acute problem of treating a large number of patients in critical conditions caused by COVID-19. From the currently available information on clinical cases of COVID-19, it follows that COVID-19 patients in critical condition have a clinical picture of disseminated intravascular coagulation (DIC), septic shock with the development of multiple organ failure. The first part of the article discusses the pathogenesis of non-specific universal biological responses of the body in critical condition — from the Sanarelli-Schwartzman phenomenon to the DIC, septic shock, systemic inflammatory response syndrome and the so-called neutrophil extracellular traps (NETs). The questions of cytokine storm in severe forms of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the role of inflammation in the activation of coagulation, and the relationship between inflammation and thrombosis are discussed. Modern ideas about the mechanisms of so-called NETosis, their role in the occurrence of immunothrombosis and inflammation-induced thrombosis in autoimmune diseases — vasculitis, antiphospholipid syndrome, and systemic lupus erythematosus is highlighted. The article discusses the possibility of participation of ADAMTS-13 metalloproteinase in the pathogenesis of multiple organ failure in severe endotheliopathy in patients with viral septic shock.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, SARS-COV-2, Sanarelli-Schwartzman phenomenon, DIC-syndrome, septic shock, SIRS, ADAMTS-13, NETs, cytokine storm.

(For citation: Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Tretyakova MV, Rizzo G, Gris J-C, Elalamy I, Serov VN, Shkoda AS, Samburova NV. COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 1. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;00(0):XXX–XXX. doi: XXX)

COVID-19: общая характеристика клинического синдрома

В декабре 2019 года новый острый респираторный вирус, названный COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), стал причиной эпидемии в Ухане (Китай), и за весьма короткое время вырос до размеров пандемии, приведя к беспрецедентной заболеваемости

и смертности во всем мире. Международный комитет по таксономии вирусов дал название возбудителю инфекции — тяжелый острый респираторный синдром (от английского severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). До 80% пациентов с COVID-19 испытывают только легкие симптомы и выздоравливают в течение 2 нед. У остальных же 20% пострадавших развиваются критические состояния с острой дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом и шоком. Каждый бессимптомный недиагностированный случай COVID-19 — это риск дальнейшей передачи и распространения инфекции.

На сегодняшний день наиболее достоверная информация о клиническом синдроме, вызванном COVID-19, представлена в недавно опубликованных данных из Ухани (Китай), в журнале Американской медицинской ассоциации (Journal of American Medical Association, JAMA) 7 февраля 2020 г. [1]. Наиболее распространенными симптомами у госпитализированных больных, инфицированных COVID-19, были лихорадка (80%), сухой кашель (56%), усталость (22%), мышечные боли (7%). Менее распространенные симптомы включают боль в горле, насморк, диарею, кровохарканье и озноб. У 1–6% больных наблюдались следующие осложнения: острая дыхательная недостаточность, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение печени и печеночная недостаточность, острая сердечная недостаточность, вторичная инфекция, острая почечная недостаточность, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), рабдомиолиз. Из госпитализированных с COVID-19 пациентов 26% нуждались в интенсивной терапии, из них примерно у 60% развилась дыхательная недостаточность и у 31% — шок. **Смертность** Летальность на 9 апреля 2020 составила 5,84%. В большинстве случаев у пациентов с COVID-19 имели место низкий уровень лейкоцитов и аномальные параметры свертывания крови. У наиболее тяжелобольных пациентов первоначально наблюдались недостаточность одного органа (дыхательная недостаточность) и острый респираторный дистресс-синдром легких, но у некоторых из них отмечалось прогрессирование нарушений с развитием тяжелого синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) вплоть до развития полиорганной недостаточности и шока.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Центры по контролю и профилактике заболеваний и другие организации здравоохранения во всем мире разработали рекомендации по скринингу, инфекционному контролю и диагностике среди некритических пациентов; рекомендации для критически больных пациентов были опубликованы 26 марта в журнале JAMA [1].

Практическое руководство «Кампания по выживанию при сепсисе: руководство по лечению критически больных взрослых с заболеванием коронавирусом 2019 года», разработанное 36 ведущими экспертами из 12 стран мира, многие из которых имели непосредственный опыт ведения этих пациентов, охватывает пять областей, включая инфекционный контроль, лабораторную диагностику, гемодинамическую поддержку, респираторную поддержку, терапию COVID-19 [2]. Для клиницистов, особенно в области интенсивной терапии, эти руководящие принципы играют важную роль, поскольку врачи столкнулись с беспрецедентным «наплывом» пациентов, нуждающихся в их помощи и опыте. Руководство содержит советы по ношению маски правильного типа, рекомендации по острой реанимации с использованием сбалансированных/буферных кристаллоидов, оксигенации и вентиляции, а также оптимизации гемодинамики. Хотя в настоящее время этиотропная терапия COVID-19 еще не разработана, рекомендации помогают максимально использовать основанные на фактических данных принципы ведения критических пациентов с COVID-19 и принимать обоснованные решения.

Для сравнения, вирус гриппа стал причиной как минимум 16 000 смертей только в Соединенных Штатах в сезон гриппа 2019/2020 г. При этом уровень смертности в стационаре составил около 5%. На сегодняшний день (12.04.2020) количество умерших в

США уже превысило 20 000 человек, а общая смертность от COVID в мире приближается к 6%. Но это только первоначальные данные. Учитывая, что прошло совсем немного времени с момента появления нового коронавируса, окончательные результаты будут получены много позже. Стремительное распространение COVID-19 и беспрецедентный рост заболеваемости привел к тому, что 11 марта 2020 г. Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения Тедрос Адан Гебреисус (Tedros Adhanom Ghebreyesus) расценил ситуацию с распространением нового коронавируса (nCOVID-19) как пандемию. В этих условиях особенно важна реальная фактическая информация.

COVID-19 и септический шок

Из имеющейся в настоящее время информации о клинических случаях COVID-19 следует, что у больных COVID-19 в критическом состоянии наблюдается клиническая картина септического шока с развитием полиорганной недостаточности. В связи с этим Глобальный международный альянс по сепсису (Global Sepsis Alliance) поставил вопрос о том, **может ли COVID-19 вызывать сепсис. Ответ квалифицированных экспертов: «ДА».** Сепсис и септический шок на сегодняшний день представляют собой обширную и крайне актуальную проблему современной медицины. Несмотря на успешную борьбу с инфекцией благодаря появлению антибиотиков в клинической медицине, в конце XX – начале XXI века сепсис и септический шок все еще являются причиной заболеваемости миллионов людей во всем мире и причиной смерти не менее 1/4 из них [1, 3, 4]. Этот феномен связан со многими медицинскими и социоэкономическими факторами, такими как резистентность к антибиотикам в связи с широким и агрессивным применением последних, появление новых вирусов с их способностью к мутированию, снижение иммунного статуса пациентов (пациенты с трансплантированными органами, системными заболеваниями, ожирением, диабетом и др.), низкий или недостаточный уровень организации медицинской помощи населению, а также низкий социальный уровень и культуральные особенности (обычаи, характер питания и т.д.) в различных популяциях и странах.

Можно сказать, что проблема сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа и септического шока сегодня переживает ренессанс, хотя изучение проблемы септического шока началось еще в 20-е годы прошлого века, а точнее — в конце XIX века.

Феномен Санарелли–Шварцмана как модель развития септического шока

В 1894 г. выдающийся итальянский ученый-биолог Джузеппе Санарелли (Giuseppe Sanarelli) в эксперименте у животных воспроизвел картину септического (эндотоксинового) шока. Если после первой сублетальной дозы тифоидного токсина у кроликов не было явной клинической картины заболевания, то после повторного введения через 24 ч такой же дозы токсина животное погибало. Опыт производился также на кроликах с использованием холерного вибриона. В данном случае производилось две повторных внутривенных инъекции с интервалом в одни сутки. Возникла анафилактикоидная реакция. Санарелли также отметил, что подобный эффект могут оказывать не только холерные вибрионы, но и другие грамотрицательные бактерии. Данный феномен описывает возникающую в организме под действием липополисахарида гиперчувствительность к цитокинам за счет экспрессии рецепторов, что при возникновении бактериемии ведет к массивному высвобождению цитокинов и запуску активации макрофагов, тромбоцитов, возникновению некрозов [5].

В 1926 г. Грегори (Григорий) Шварцман (G. Shwartzman), на тот момент директор Отдела бактериологии больницы Маунт Синай (Mount Sinai Hospital) в Нью-Йорке, экспериментально воспроизвел реакцию, которая в дальнейшем получила название кожного или локального феномена Шварцмана. Полученные результаты были

опубликованы впервые в 1928 г. [6] В эксперименте Шварцмана реакция связана с прямым действием бактериальных токсинов на эндотелий сосудов, лейкоциты, тромбоциты и сывороточные защитные системы. В своих опытах ученый вводил кролику эндотоксин бактерий дважды с интервалом 24 ч — временем, недостаточным для выработки антител. Первая инъекция выполнялась подкожно (подготовительная или сенсibiliзирующая), вторая (разрешающая) — внутривенно. В опытах было продемонстрировано, что второе введение препарата вызывает развитие инфильтрата и геморрагического некроза в месте первой инъекции [7]. Феномен подразумевает врожденный неспецифический иммунный ответ по типу гиперчувствительности немедленного типа и сопровождается острой васкулопатией мелких сосудов в сочетании с ДВС-синдромом. Используя стерильную культуру фильтрата грамотрицательной бактерии *Bacillus Salmonella typhosus*, Шварцман неоднократно повторял свой опыт у нескольких сотен кроликов. Крайне важным и определяющим моментом было время между инъекциями: если доза провокационного заражения была слишком короткой (< 2 ч) или слишком длинной (> 48 ч), кожной реакции не возникало. Шварцман отметил, что одна и та же стереотипная реакция была достаточно воспроизводимой у большинства кроликов, однако 22% животных вообще не реагировали и были невосприимчивы к каждой попытке. Вероятно, наблюдался пример такого малоизвестного в то время явления, как толерантность к эндотоксинам. Шварцман повторил подобный эксперимент с культуральными фильтрами из стрептококковых особей, но не сумел воспроизвести какие-либо кожные реакции, объясняя это первичной, но не единственной ролью компонентов клеточной стенки грамотрицательных бактерий для индукции этого явления. «Толерантность» к эндотоксинам (или, вернее, «перепрограммирование» эндотоксинов) вызывается множеством противодействующих эффектов, блокирующих некоторые из особенностей врожденной иммунной гиперчувствительности, отображаемой в реакции Шварцмана. Патологические особенности имели поразительное сходство с более обобщенным коагулопатическим явлением после двух повторных инъекций эндотоксина, описанных ранее Санарелли. Таким образом, генерализованный синдром, который сопровождался внутрисосудистым свертыванием крови и блокированием микрососудистого русла, приобрел известность как генерализованная реакция, или феномен Санарелли–Шварцмана.

Активация системы свертывания крови является основным событием, которое вызывает феномен Шварцмана, приводит к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле, которое может быть локализованным или генерализованным. Фибриноидные депозиты в ответ на внедрение инфекции, описанные в этой реакции, являются результатом не только внутрисосудистого свертывания крови, но также и ингибирования фибринолиза. Выраженность проявлений реакции Санарелли–Шварцмана зависит от состояния иммунной системы, свертывающей системы организма, тромбоцитов и лейкоцитов, а также системы комплемента. Эта своеобразная, но очень легко воспроизводимая в эксперименте реакция заинтересовала микробиологов, гематологов и иммунологов того времени, которые намеревались определить механизмы, лежащие в основе патогенеза этой реакции. Этот опыт воспроизводился многими исследователями. Синдром быстрого фатального септического шока с обширным кожным некрозом развивался вследствие молниеносной пурпуры (*purpura fulminans*) после попадания в кровоток культуры *Neisseria meningitidis*. Гистологическое исследование материала из некротического очага выявил фибриноидные скопления и тромбогеморрагический некроз внутри мелких артериол и капилляров.

Кожная реакция, которая первоначально привлекла внимание Шварцмана и его современников, была гистологически схожа с описанным позже феноменом Артюса, но в отличие от него была неспецифичной.

Впоследствии эффективной заменой внутрикожной инъекции эндотоксина в локальной реакции Шварцмана была внутрикожная инъекция провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (interleukin, IL) 1 β и 6, фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF α), интерферона гамма (interferon gamma, IFN γ). Воздействие этих цитокинов в высоких дозах может индуцировать экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, усиливая, таким образом, тромбогенный потенциал крови. Внутрисосудистая активация системы комплемента запускает высвобождение анафилатоксинов, таких как компоненты C3а и C5а, которые в свою очередь выступают как мощные хемоаттрактанты для иммунных клеток, готовых к выбросу провоспалительных цитокинов. Последующая активация внутрисосудистой коагуляции способствует дисфункции различных органов и систем. Можно сказать, что генерализованная Санарелли–Шварцмана-подобная реакция — это и есть модель развития сепсиса и септического шока.

К сожалению, термин «феномен Санарелли–Шварцмана» со временем ушел из обихода врачей — клиницисты о нем забыли. Тем не менее, имеет ли это почти вековой давности наблюдение какое-либо значение в современной медицине? ДА! Просто этот термин был заменен другими. Феномен Шварцмана был отнесен к другим широким категориям, хорошо известным всем врачам: это и синдром системного воспалительного ответа, и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, и септический шок, фульминантная пурпура и т.д. Следует отметить, что до открытия синдрома ДВС клиническую картину, ему присущую, называли не иначе как синдромом, подобным феномену Санарелли–Шварцмана!

ДВС-синдром

Дальнейшая эволюция представлений и знаний о патологических механизмах, лежащих в основе фундаментальной реакции Санарелли–Шварцмана, связана с открытием ДВС-синдрома, септического шока, синдрома системного воспалительного ответа и ССВО-шока.

D. McKay уже в 1953 г. заявил, что целый ряд тяжелых осложнений беременности, сопровождаемых развитием критических состояний в акушерстве (острая почечная недостаточность, двусторонний некроз коры надпочечников, некроз гипофиза и тотальная недостаточность многих органов и систем органов), могут иметь общие патогенетические механизмы, в основе которых лежит диссеминированное внутрисосудистое микросвертывание крови с образованием фибриновых микросгустков, что, в свою очередь, вызвано механизмом, аналогичным феномену Санарелли–Шварцмана. ДВС-синдром стал рассматриваться как общебиологический, неспецифический синдром [8]. D. McKay разработал концепцию полиэтиологичности этого синдрома и вместе с C. Schneider предложил термин «синдром фибринирования» при ДВС. Однако поистине революционной можно считать концепцию о ДВС как о промежуточном механизме патогенеза большинства патологических состояний и заболеваний человека. Эта стройная концепция была изложена через 10 лет после первых наблюдений в фундаментальном труде McKay «Синдром диссеминированного свертывания крови как промежуточный механизм патогенеза болезней человека» [9]. Таким образом, впервые была сформулирована концепция о ДВС как об универсальной биологической реакции организма в ответ на различные по силе и происхождению внешние или внутренние патогенные стимулы. С момента публикации этой концепции прошло более полувека, появились новые знания о тонких молекулярных и биохимических механизмах этого синдрома, но основная идея McKay об универсальности синдрома ДВС остается незыблемой.

ДВС — патологический синдром, основу которого составляет патологическая активация системы гемостаза вплоть до превращения фибриногена в фибрин, формирования фибринсодержащих микросгустков и тромбирования мелких и среднего размера сосудов. Блокада микроциркуляции способствует нарушению перфузии органов и формированию полиорганной недостаточности при прогрессировании нарушений в системе гемостаза. В отличие от физиологического свертывания крови для ДВС характерно сочетание чрезмерной по силе и продолжительности активации свертывания крови с недостаточностью ингибиторных противотромботических механизмов как в результате потребления естественных антикоагулянтов, так и наличия предрасполагающих скрытых или явных дефектов системы гемостаза, коморбидности и пр. Если для отслойки плаценты, к примеру, характерен так называемый тромбгеморрагический синдром, то для сепсиса и септического шока типичен в основном синдром фибринирования, поскольку в значительной степени первично поражается система фибринолиза, что нередко зависит от инфекционного агента.

Парадоксально, но долгое время после открытия ДВС-синдрома не существовало его единой дефиниции. Во многом это связано с тем, что этиология синдрома разнообразна, а патогенетические механизмы могут также иметь свои особенности в зависимости от этиологического фактора и начального состояния естественных антикоагулянтных систем организма. Сегодня наиболее приемлемым нам представляется определение ДВС от Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH): «ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции без специфической локализации и возникающий из-за различных причин. Он может развиваться вследствие повреждения микрососудистого русла; при тяжелом повреждении ДВС может вызвать полиорганную дисфункцию».

Таким образом, синдром ДВС — это приобретенная, вторичная острая коагулопатия, в основе патогенеза которой лежит генерализованная диффузная гемокоагуляция с образованием большого количества фибриновых сгустков и микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, ведущая ко вторичной активации фибринолиза, снижению/истощению активности антикоагулянтной системы, характеризующаяся развитием полиорганной недостаточности вследствие нарушения микроциркуляции [10–12].

В случаях декомпенсированной формы ДВС возникает выраженный дисбаланс между про- и антитромботической активностью системы гемостаза. И, как уже указывалось, клинические проявления и степень тяжести зависят от триггера, ответной реакции организма и коморбидного состояния.

Синдром ДВС является неотъемлемой частью патогенеза шоковых состояний, в первую очередь септического шока [13]. В 50-е годы прошлого столетия, наряду с важнейшим открытием ДВС, была описана картина септического шока, по иронии судьбы (или вполне закономерно?) снова в акушерской практике [14, 15]. В этой связи надо сказать, что в эксперименте у беременных животных для воспроизводства генерализованной реакции Санарелли–Шварцмана достаточно одной разрешающей инъекции эндотоксина. Предварительное подавление системы фибринолиза путем введения ϵ -аминокапроновой кислоты или блокада ретикулоэндотелиальной системы (введение кортизона, трепанового синего и т.д.) также заменяли первую (сенсibiliзирующую) инъекцию эндотоксина. Таким образом, изначальная реактивность организма беременных (гиперкоагуляция, активация провоспалительных тенденций) заменяет (имитирует) первую сублетальную дозу эндотоксина в модели феномена Санарелли–Шварцмана. Ведущую роль патологической активации системы гемостаза в патогенезе данного феномена косвенно подтверждает тот факт, что предварительное

введение препаратов с антикоагулянтным или фибринолитическим эффектом (гепарин, яды змей) предотвращали развитие шока.

Экспериментальные данные получили свое объяснение в работах последующих лет, когда стала известна роль реакций воспаления и комплемента в активации системы гемостаза.

Септический шок в акушерской практике впервые описали W. Studdiford и G. Douglas в 1955 г. Williams Studdiford, профессор и руководитель отделения акушерства и гинекологии в госпитале Беллвью (Bellevue) Нью-Йоркского университета, и его ученик Gordon Douglas наблюдали картину септического шока у женщин с септическим абортom. Клиническая картина характеризовалась внезапным падением артериального давления, применение вазопрессоров было неэффективно. Поскольку на аутопсии было обнаружено массивное обсеменение плаценты грамотрицательными бактериями, синдром получил название «плацентарной бактериемии» [14]. На тот момент не совсем понятным оставался факт внезапной гипотензии в отсутствие массивного кровотечения. Studdiford и Douglas впервые выдвинули эндотоксиновую гипотезу описанного ими септического шока, предположив, что тяжелые гемодинамические нарушения развиваются в результате попадания в кровоток эндотоксина из обсемененной бактериями плаценты.

Последующее изучение сепсиса, септического шока и сепсисоподобных состояний выявило проблему необходимости создания единой классификации септических нарушений и синдромов, подобных сепсису, в отсутствие классической инфекционной этиологии. R. Bone, в прошлом офицер медицинской службы в армии США, а впоследствии декан медицинского колледжа Раш (Rush Medical College, Чикаго), посвятил свою научную жизнь изучению сепсиса, септического шока, острого респираторного дистресс-синдрома [16, 17]. Именно он использовал впервые термин «синдром системного воспалительного ответа», который подразумевал неспецифический воспалительный ответ на различные повреждающие экстремальные стимулы любой природы — как инфекционной, так и неинфекционной (травму, ожоги, радиационные повреждения и пр.).

В 1992 г. Чикагская международная согласительная конференция Американской ассоциации торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) и Общество реаниматологов (Society of Critical Care Medicine, SCCM) приняли решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса, септического шока и его клинических аналогов и одобрили термин «синдром системного воспалительного ответа» (systemic inflammatory response syndromes, SIRS) [18].

Решения Чикагской международной согласительной конференции приняты более чем в 40 государствах Европы, в США и Японии. Это явилось огромным достижением, поскольку позволило выработать единое понимание характера патологических сдвигов у больных в критических состояниях независимо от этиологии и объединить усилия врачей в разработке общих подходов к их коррекции на основе общности патогенетических механизмов.

Несмотря на то, что и сепсис, и септический шок развиваются на фоне инфекции, это, пожалуй, единственное, что их объединяет. И хотя клинические проявления сепсиса и тяжесть его течения во многом зависят от характера инфекционного агента, степени обсемененности и/или вирусной нагрузки, а также от состояния иммунной системы организма, септический шок отличают бóльшая «драматичность» и скорость развивающихся событий. Для септического шока характерны быстро развивающиеся гемодинамические нарушения с неспособностью организма поддерживать нормальную гемодинамику и гомеостаз, а также тяжелая гипоксия жизненно важных органов в результате гипоперфузии, которая усугубляется синдромом ДВС и тромботической блокадой микроциркуляторного звена в условиях системного воспалительного ответа на инфекцию. Важным механизмом артериальной гипоксемии при шоке является

шунтирование крови из участков с низким напряжением кислорода. Отсюда и характерные клинические и лабораторные признаки — резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония и/или значительное повышение уровня лактата и лактатдегидрогеназы, отражающих полиорганную недостаточность при тяжелой тканевой гипоксии в результате гипоперфузии органов.

Одной из наиболее неблагоприятных клинических ситуаций при инфекции (особенно дыхательных путей) является развитие острого респираторного синдрома легких при септическом шоке. В таких случаях риск летального исхода достигает 80%. Повреждение тканей легких и отек легких происходят как за счет выброса большого количества провоспалительных субстанций (IL1, TNF α и др.) [19, 20] и экстравазации жидкости из сосудов (проницаемость сосудистой стенки увеличивается в условиях воспаления), так и вследствие гипоксемии. Рентгенологическая и картина компьютерной томографии соответствуют диффузным двусторонним инфильтратам в легких.

Тяжелый сепсис и септический шок как неотложные состояния требуют незамедлительной интенсивной терапии с одновременным применением препаратов, которые могут ингибировать основные патогенетические пути ССВО и септического шока. Это, в конечном счете, может иметь решающее значение в спасении жизни больного. Но даже при лечении септический шок в 20–50% случаев приводит к смерти. У критических пациентов с COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром легких и септический шок развиваются очень быстро, что свидетельствует о практически драматическом и лавинообразном нарастании и усилении патологических нарушений в системе свертывания крови, а также неконтролируемой активации воспаления с развитием так называемого цитокинового шторма и системы комплемента с формированием «смертельной петли»: патологический иммунитет — патологическое воспаление — патологический тромбоз с выходом в итоге в поражение тканей, блокаду микроциркуляции и тяжелую полиорганную дисфункцию [21]. Результаты большого числа исследований в последние годы продемонстрировали тесную связь процессов воспаления с тромбообразованием [21].

Типичная модель, демонстрирующая взаимосвязь и взаимное усиление воспаления и коагуляции при септическом шоке, — реакция Санарелли–Шварцмана — системный ответ на инфекцию с супервоспалением и формированием ДВС-синдрома. Основные составляющие патогенеза выраженных внутрисосудистых и гемодинамических нарушений — развитие тяжелого ССВО с выбросом в системный кровоток большого количества медиаторов воспаления, в первую очередь цитокинов, которые формируют так называемый цитокиновый шторм с массивным повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов обоих коагуляционных путей (внешнего и внутреннего), нарушением фибринолиза, активацией системы комплемента, с нарушением обмена катехоламинов и глюкокортикоидов. По сути, при тяжелом сепсисе и септическом шоке развиваются цитокиновый и тромботический шторм. Активация Т-хелперов в условиях тяжелого ССВО-шока подразумевает дисбаланс Т1/Т2-иммунного ответа с превалированием провоспалительного Т1-хелперного ответа с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов.

Основными и более изученными сегодня цитокинами в патогенезе развития ССВО и шока являются TNF α , IL1, IFN γ , IL6 и IL10 [22]. Ингибция TNF α и IL1 до введения летальной дозы эндотоксина в эксперименте снижает уровень летальности в эксперименте у животных. С другой стороны, дефицит IL10 в эксперименте повышает смертность у мышей с эндотоксемией. Помимо противовоспалительного эффекта IL10 может также усиливать противосвертывающие эффекты через подавление экспрессии тканевого фактора (tissue factor, TF) на моноцитах.

Несмотря на данные исследований у людей, свидетельствующие о ключевой роли TNF α как медиатора активации коагуляции и фибринолиза при эндотоксемии, лечение

анти-TNF α -антителами не влияет на эндотоксининдуцированную активацию коагуляции, соответственно, и на уровни фрагментов протромбина F1+2 и комплексов тромбин-антитромбин, тем не менее полностью предотвращает летальность. В то же время TNF α служит основным медиатором снижения активности протеина С при ДВС, так как снижает регуляцию тромбомодулина в эндотелиоцитах. IL1 при сепсисе вызывает активацию как свертывающей, так и фибринолитической системы. Сегодня одной из мишеней терапии у больных ССВО и цитокиновым штормом являются именно IL1 и IL6 [23].

Не только медиаторы воспаления влияют прямо или опосредованно на систему свертывания крови, но и факторы свертывания и противосвертывания непосредственно могут оказывать эффекты на воспаление. В частности, большинство естественных антикоагулянтов — антитромбин, ингибитор внешнего пути свертывания (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), система протеина С (включая тромбомодулин, рецепторы тромбомодулина, эндотелиальный рецептор протеина С), протеин S и рецепторы протеиназ — проявляют и противовоспалительные эффекты. Возможные механизмы — взаимодействие с лейкоцитами и снижение экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов или прямое влияние на секрецию противовоспалительных цитокинов (антитромбин увеличивает уровень противовоспалительного цитокина IL10 в экспериментальной модели сепсиса у животных).

Особая роль при ССВО в рамках сепсиса принадлежит системе протеина С и тромбомодулину в частности. Тромбомодулин обладает плюрипотентным эффектом на воспаление и свертывание крови: снижает адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию; препятствует комплементопосредованному повреждению эндотелия через активацию TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), который способен ингибировать C5a-компонент комплемента; являясь рецептором тромбина, связывает тромбин и тем самым предотвращает формирование фибрина, активацию тромбоцитов и рецепторов, активируемых протеазами (protease-activated receptors, PARs); необходим для активации протеина С, который в активной форме обладает антикоагулянтным и противовоспалительным эффектами.

Противовоспалительный эффект активированного протеина С также складывается из прямых и опосредованных эффектов: ингибция образования тромбина и, соответственно, связывания тромбина с PARs (роль тромбина в реализации не только прокоагулянтных, но и провоспалительных эффектов с развитием ДВС и полиорганной недостаточности при ССВО хорошо известна); активированный протеин С может конкурировать с тромбином за связь с PARs; ингибция продукции моноцитами провоспалительных цитокинов TNF α , IL1 β , IL6; снижение E-селектинопосредованной адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию.

Противовоспалительный эффект протеина С опосредован его связыванием с эндотелиальным рецептором EPCR [24]. По структуре он гомологичен компоненту CD1 главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC-1). После связывания протеина С с его рецептором EPCR происходит ингибция транслокации ядерного фактора транскрипции NF- κ B в ядро клетки и, соответственно, торможение синтеза цитокинов и молекул адгезии. К важным противовоспалительным и антикоагулянтным эффектам EPCR можно отнести и способность к снижению экспрессии тканевого фактора на мононуклеарных клетках при стимуляции эндотоксином, и ингибцию апоптоза эндотелиоцитов. Учитывая роль тромбомодулина и активированного протеина С в процессах воспаления и коагуляции при ССВО, весьма перспективным представляется применение препаратов тромбомодулина и активированного протеина С у пациентов в критических состояниях с сепсисом, септическим шоком и ДВС.

Один из важнейших естественных антикоагулянтов — ингибитор внешнего пути свертывания крови TFPI — также проявляет противовоспалительные эффекты как минимум за счет торможения образования избыточных количеств тромбина с его провоспалительными свойствами через ингибицию образования комплекса TF-FVIIa.

В последние годы интенсивно изучается **роль металлопротеиназы ADAMTS-13** (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13) в патогенезе ДВС и ССВО у пациентов в критических состояниях. Основная функция этого фермента — расщепление высокомолекулярных гигантских мультимеров фактора Виллебранда, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами и стимуляции внутрисосудистой агрегации с формированием тромбов в микроциркуляторном русле. ADAMTS-13 синтезируется в основном в звездчатых клетках печени, а также в мегакариocyтах/тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

В условиях сепсиса, ССВО и шока массивное повреждение эндотелия цитокинами, свободными радикалами и другими агрессивными факторами способствует экспрессии на большом протяжении эндотелия мультимерных форм фактора Виллебранда. Потребление ADAMTS-13 в таких случаях может вести к дефициту этого фермента и развитию тромботической микроангиопатии, а также клиническим проявлениям, сходными с таковыми при болезни Мошковица (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, неврологические симптомы, лихорадка и нарушение функции почек). Помимо потребления ADAMTS-13 при ССВО возможны также ингибирование транскрипции ADAMTS-13 и непосредственная блокада активности фермента. Более низкая базовая активность ADAMTS-13 выявляется у лиц старше 65 лет и у новорожденных в возрасте до 6 мес. Дефицит ADAMTS-13 описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, аутоиммунных заболеваниях, гепарининдуцированной тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, циррозе печени, а также на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями [25]. Было показано, что дефицит ADAMTS-13 коррелирует с исходами у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью [26].

Основным источником ADAMTS-13 является свежемороженая плазма. Соответственно, у пациентов с тяжелым ССВО, гемолитической анемией и признаками тромботической микроангиопатии свежемороженая плазма может восполнять дефицит этого фермента и наряду с антикоагулянтной терапией улучшать состояние микроциркуляторного кровотока. Более того, изучается роль рекомбинантной ADAMTS-13 в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры и других протромботических состояний, связанных с дефицитом ADAMTS-13.

Среди множества участников иммунного ответа в процессе воспалительной реакции нейтрофилы занимают одно из самых важных мест. Они первыми направляются в очаг воспаления в ответ на выделение сигнальных молекул поврежденными тканями [27]. Связь нейтрофилов с «тромбовоспалением» впервые была выявлена 70 лет назад. Гранулоциты были описаны как основной компонент сгустков крови у пациентов с активной формой системной красной волчанки [28]. В последующие годы в ряде исследований было показано накопление нейтрофилов в участках формирования тромба, однако их вклад в развитие тромботических состояний оставался неизученным. Ситуация изменилась, когда выяснилось, что нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора — основного активатора внешнего пути свертывания [29]. Позже в лабораторных исследованиях была доказана большая роль нейтрофилов в развитии тромбоза и тромботических осложнений воспалительных процессов. Исследования на мышах показали, что при венозных и артериальных тромбозах происходит привлечение и активация нейтрофилов в участке повреждения сосудистой стенки с самых ранних стадий формирования тромба. Искусственно

вызванная в исследованиях нейтропения препятствовала развитию как артериальных, так и венозных тромбозов [30, 31]. ССВО развивается при участии макрофагальных и лейкоцитарных медиаторов, которые вызывают повреждение органов-мишеней в ответ на инфекционный процесс. Важнейшими игроками этого порочного круга нарушений являются эндотелий и NETs [29]. NETs представляют собой внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Выделение NETs активированными нейтрофилами было описано в 2004 г. как механизм, способный захватить и инактивировать большое количество патогенов [32]. Этот процесс, как было показано позже, лежит в основе таких многочисленных неинфекционных воспалительных процессов, как при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, аутоиммунном васкулите, язвенном колите, тромбозе и др. Процесс образования NETs называется нетозом (от англ. NETosis) и может быть вызван различными индукторами — микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, комплементарными пептидами, аутоантителами, IL8 и т.д. После контакта индуктора с рецепторами на мембране клетки активируется молекулярный каскад, который приводит к выходу кальция из эндоплазматического ретикулума, что в свою очередь вызывает повышение активности цитоплазматической деаминазы PAD-4. Наряду с этим уменьшается конденсация хроматина [32]. Через некоторое время нейтрофилы теряют гетерохроматические области ядра, в результате чего ядра расширяются и становятся круглыми. Ядерная оболочка распадается на везикулы, мембраны гранул и митохондрий разрушаются, что приводит к смешению цитоплазмы, кариоплазмы и антибактериальных пептидов. Белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах деконденсированного хроматина, который служит скелетом для ловушки. В конечном итоге, клеточная мембрана разрывается, содержимое клетки выбрасывается наружу и разворачивается в пространстве, образуя сеть. Описанный механизм называется суицидальным нетозом (suicidal NETosis) [32, 33]. Однако известно, что нейтрофилы могут продуцировать NET, выделяя часть ядра или ядро целиком, и не нарушать целостность клеточной мембраны. Такой механизм получил название витального нетоза (vital NETosis) [33]. Эти две формы одного и того же процесса имеют существенные различия. Во-первых, суицидальный нетоз вызывается в основном химической стимуляцией гранулоцитов и требует несколько часов для продукции NET, в то время как витальный нетоз активируется при раздражении нейтрофилов бактериальными агентами и занимает меньшее время. Во-вторых, витальный нетоз не приводит к лизированию клетки, и она сохраняет способность к хемотаксису и фагоцитозу. Третье отличие заключается в механизме выпуска ловушек. Как было описано выше, при суицидальном нетозе происходят деконденсация хроматина, растворение ядерной оболочки и выброс содержимого клетки через перфорацию в плазматической мембране. Во время витального нетоза происходит перенос ДНК из ядра во внеклеточное пространство с помощью везикул. Везикулы с ДНК, отделившиеся от ядра, проходят через цитоплазму и сливаются с клеточной мембраной, тем самым выбрасывая NET из клетки без перфорации мембраны [33].

Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, обеспечивая тем самым создание каркаса для отложения фибрина и стабилизации тромба [34, 35]. Попадая в участок повреждения, NETs привлекают с собой ряд белков, а также факторы свертывания, участвующие в тромбообразовании, такие как фактор Виллебранда, XII фактор, фибриноген и фибронектин. Кроме этого, NETs способны индуцировать активацию эндотелия, активацию и агрегацию тромбоцитов и генерацию тромбина (рис. 1). До сих пор до конца не понятны молекулярные маркеры, запускающие выделения NET. Было показано, что регулируют выработку NET ряд независимых факторов как микробного, так и неинфекционного происхождения, такие как цитокины, хемокины,

иммунные комплексы, кристаллические и неорганические полифосфаты или амфотерин (белок из группы ядерных негистоновых белков), выделяемые активированными тромбоцитами. Стимулы от различных активаторов могут суммироваться. Таким образом, для стимуляции выработки NET тромбоцитами необходима синхронная стимуляция нейтрофилов выделяемыми из тромбоцитов хемокинами CXCL4 и CCL5, а также интегрином Mac-1 [34, 35]. Чрезмерная непропорциональная выработка NET может приводить к повреждению ткани. Регуляторными механизмами являются противовоспалительные механизмы, такие как разрушение NET с помощью DNКазы-1, также фагоцитоз остатков NET макрофагами и, возможно, другие механизмы.

NETs и тромбоз

Не только при неинфекционных воспалительных заболеваниях, но и при тяжелых инфекциях и сепсисе системный воспалительный ответ сопровождается выработкой большого количества NETs с последующим повреждением эндотелия, внутрисосудистым свертыванием и органной дисфункцией [36]. У септических пациентов сформированные NETs несут функционально активный тканевый фактор. Следствием этого являются высокая частота диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повышенный риск венозной тромбоэмболии, а также дефекты фибринолиза у пациентов с сепсисом [30, 31]. В эксперименте на мышах вслед за повреждением и активацией эндотелия происходило привлечение нейтрофилов и запуск тромбоцитарных реакций путем формирования NETs и доставки активированного тканевого фактора и протеаз нейтрофилов, таких как эластаза NE и катепсин G (CG). У мышей с генетическими дефектами и отсутствием NE и CG повреждение сонной артерии приводило к меньшему формированию фибрина, образованию более мелких и нестабильных тромбов и, как следствие, их более быстрой реканализации, возможно, в связи с поврежденным тканевым фактором путем ингибитора деградации из NET связанных NE и CG. Внеклеточные гистоны — необходимый компонент NET — также усугубляют ишемическое повреждение на мышиных моделях с временной окклюзией и реперфузией средней церебральной артерии. Их введение в фазу реперфузии приводит к крупным инфарктам. Эффект от этого воздействия значительно снижается при введении гистоннейтрализующих антител или рекомбинантной человеческой DNКазы I [37].

Аналогичные изменения выявлены при повреждении миокарда. Лигирование и реперфузия левой передней нисходящей артерии у крыс с последующим введением DNКазы I и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA) снижали ишемическое повреждение, улучшали отдаленные последствия на работу сердечной мышцы по сравнению с контрольной группой без введения компонентов либо с введением одного из них. В моделях экспериментального атеросклероза у мышей было показано, что внеклеточный гистон H4, полученный из NET, запускает лизис гладкомышечных клеток, приводя к дестабилизации бляшки, в то время как нейтрализация гистона H4 препятствует гибели гладкомышечных клеток и стабилизирует участки атеросклероза (рис. 2).

Помимо влияния на структуры тромба и его стабилизацию, внеклеточная ДНК и NETs также принимают участие в процессах лизиса тромба. В эксперименте на моделях обезьян было показано, что искусственное снижение лейкоцитарной инфильтрации при тромбозе глубоких вен приводило к нестабильности тромба. NETs непосредственно запускают деградацию фибрина посредством NET-связанных NE и CG, в то время как гистон H2В выступает в роли рецептора для плазминогена, привлекая плазминоген из плазмы крови. Нейтрализация NET-зависимых протеаз антипротеазами плазмы *in vivo* приводила к снижению влияния NET на лизис тромба [38]. Добавление ДНК и гистонов к плазме приводило к утолщению нитей фибрина. Было показано, что у пациентов с инфарктом миокарда со спонтанным лизисом тромба в тромбах отсутствовали несущие

NET-нейтрофилы и сами NET. Все эти исследования свидетельствуют о том, что NET необходимы для стабилизации тромба и защиты его от лизиса.

Известно, что формирование NETs способствует развитию аутоиммунных реакций [39, 40]. Повышенная частота развития тромботических осложнений у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, особенно в периоды обострения, может быть объяснена, в том числе, и NET-зависимой активацией системы свертывания. Ключевая роль NETs в патогенезе тромбоза при аутоиммунных состояниях впервые была продемонстрирована при васкулитах на фоне циркуляции антинейтрофил-цитоплазматических антител. У пациентов, умерших от данного состояния, при аутопсии в легочных и венозных тромбах было выявлено большое количество NETs.

Прошло 13 лет с тех пор, как было показано, что иммуноглобулин G, полученный от пациентов с антифосфолипидным синдромом, способен запускать экспрессию тканевого фактора нейтрофилами человека и активировать систему комплемента. По последним экспериментальным и клиническим данным, формирование NET и регуляция их выработки представляет собой новый патогенетический механизм развития таких тромботических аутоиммунных состояний, как антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированные тромбоцитопения/тромбоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, еще раз подтверждая важнейшую роль нейтрофилов в иммунотромбозе [31].

Помимо тканевого фактора в активации свертывания при клиническом обострении аутоиммунных воспалительных заболеваний активное участие принимают гистоны и другие производные нейтрофилов и NET, такие как фосфатидилсеринположительные микрочастицы (microparticles, MPs) или аутоантигены. В последнее время активно изучаются взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов в процессе повреждения сосудистой стенки. Белок 1 высокоподвижной группы HMGB1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) на тромбоцитарных MPs является основным активатором аутофагопосредованного выделения NET у пациентов с системной склеродермией, что означает вовлеченность нейтрофильных аутофагов и NET в процессы повреждения сосудистой стенки и микротромбозы. Формирование NETs является связующим звеном между процессами воспаления и атеротромбоза у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Было показано, что подавление синтеза NET при использовании ингибитора PAD4 у мышей с волчанкой значительно улучшало ситуацию с эндотелиальной дисфункцией и снижало риск тромбозов.

Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе повреждения миокарда, вызванного COVID-19, до конца не изучен, предыдущие исследования показали, что у 35% пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией и развитием острого атипичного респираторного синдрома геном SARS-CoV был обнаружен в сердце [41], что повышает вероятность прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом. SARS-CoV-2 может иметь тот же механизм, что и SARS-COV, поскольку оба вируса имеют высокоомологичные геномы. В то же самое время уровень тропонина T в плазме крови больных SARS-CoV достоверно положительно линейно коррелировал с уровнями высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови, что указывает на возможно тесную связь повреждения миокарда с воспалительным патогенезом во время прогрессирования заболевания. Вирусные частицы распространяются через слизистую оболочку дыхательных путей и одновременно инфицируют другие клетки, что может вызвать цитокиновый шторм и ряд иммунных реакций. С. Huang и соавт. [42] подчеркнули, что у пациентов с COVID-19 дисбаланс Т-хелперов 1 и 2 приводит к цитокиновому шторму, который может способствовать повреждению миокарда.

Неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов после инфицирования может вызвать снижение коронарного кровотока и, соответственно, снабжения

кислородом, дестабилизацию коронарной бляшки (если таковые имеются) и микротромбогенез. Ведущую роль в патогенезе депрессии функции миокарда и развития сердечной недостаточности в условиях септического шока играют провоспалительные цитокины TNF α и IL1. Под их воздействием происходит увеличение конечного диастолического объема и снижение фракции выброса. Нарушения метаболизма оксида азота (NO) при септическом шоке во многом определяют развитие рефрактерности рецепторов к эндогенным катехоламинам и экзогенным вазопрессорам. Медиаторы воспаления могут повреждать симпатический вазомоторный тонус, что ведет к нарушению вазоконстрикции в ответ на симпатическую стимуляцию. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически полным отсутствием тонуса гладкой мускулатуры способствует развитию рефрактерной гипотензии. Нарушение дыхания с формированием острого респираторного дистресс-синдрома легких во многом обусловлено прямым эффектом вируса на эпителий нижних дыхательных путей и альвеол и активацией нейтрофилов с повышением продукции и высвобождения лизосомальных ферментов и токсических агентов — свободных радикалов (супероксидных, гидроксильных и пероксидных). Стимуляция нейтрофилов компонентами активированного комплемента также вызывает секрецию лейкотриенов, которые усугубляют нарушения капиллярной проницаемости и кровотока. Активация комплемента наряду с микротромбообразованием и отложением фибрина ведут, в итоге, к расстройству перфузии и формированию «шокового легкого».

Заключение

Таким образом, коморбидность в развитии ССВО и септического шока играет огромную роль, поскольку целый ряд заболеваний (аутоиммунные, системные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром, сердечно-сосудистые заболевания и т.д.) сопровождается активацией NETs, системы комплемента и, таким образом, повышенной готовностью к генерализации предсуществующего провоспалительного статуса и развитию тяжелых нарушений микроциркуляции и полиорганной дисфункции (острый респираторный дистресс-синдром легких «шоковые легкие», синдром Уотерхауса–Фридериксена при нарушении работы надпочечников) почек, печени, сердца других систем в условиях высоковирулентной инфекции. Именно пациенты с тяжелыми коморбидными состояниями и люди пожилого возраста в условиях инфицирования COVID-19 составляют основную статистику летальных исходов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации..

ЛИТЕРАТУРА

1. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;e204783. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;1–34. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.

3. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., и др. Септический шок в акушерстве: новый взгляд на патогенез // *Практическая медицина*. — 2012. — №9. — С. 11–23. [Makatsariya AD, Akinshina SV, Bitsadze VO, et al. Septic shock in obstetrics: a new look at the pathogenesis. *Practical medicine*. 2012;(9):11–23. (In Russ).]
4. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2016. — Т.13. — №4. — С. 4–11. [Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(4):4–11. (In Russ).] doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
5. Sanarelli G. De la pathogenie du cholera. Le cholera experimental. *Ann Inst Pasteur*. 1924;38:11–72.
6. Shwartzman G. Studies on bacillus typhosus toxic substances. I. Phenomenon of local skin reactivity to b. typhosus culture filtrate. *J Exp Med*. 1928;48(2):247–268. doi: 10.1084/jem.48.2.247.
7. Chahin AB, Opal JM, Opal SM. Whatever happened to the Shwartzman phenomenon? *Innate Immunity*. 2018;24(8):466–479. doi: 10.1177/1753425918808008.
8. Seegers WH. Blood clotting mechanisms: three basic reactions. *Annual Review of Physiology*. 1969;31(1):269–294. doi: 10.1146/annurev.ph.31.030169.001413.
9. McKay DG. Disseminated Intravascular Coagulation:: an intermediary mechanism of disease. New York: Hoeber Medical Division, Harper and Row; 1965. 493 p.
10. Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(8):874–880. doi: 10.1055/s-0034-1395155.
11. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):15–20. doi: 10.1111/ijlh.12830.
12. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Eng J Med*. 1999;341(8):586–592. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
13. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA*. 1993;270(8):975–979.
14. Douglas GW, Beckman EM. Clinical management of septic abortion complicated by hypotension. *AJOG*. 1966;96(5):633–641. doi: 10.1016/0002-9378(66)90412-1.
15. Bridwell RE, Carius BM, Long B, et al. Sepsis in pregnancy: recognition and resuscitation. *West J Emerg Med*. 2019;20(5):822–832. doi: 10.5811/westjem.2019.6.43369.
16. Bone R, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *CHEST*. 1997;112(1):235–243. doi: 10.1378/chest.112.1.235.
17. Balk R, Roger C. Bone, MD and the evolving paradigms of sepsis. *Contrib Microbiol*. 2011;17:1–11. doi: 10.1159/000323970.
18. Rangel-Fausto MS, Piltet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117–123.
19. Iscra F. Prognostic value of IL-6, TNF and CRP in sepsis. SIRS patients. *Intensive Care Med*. 1997;23(8):78.
20. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis: human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg*. 1992;215(4):356–362. doi: 10.1097/0000658-199204000-00009.
21. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*. 2003;60(10):26–39. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00857-x.
22. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol*. 1997;66:101–195. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60597-0.
23. Grimaldi D, Turcott EW, Taccone FS. IL-1 receptor antagonist in sepsis: new findings with old data? *J Thorac Dis*. 2016;8(9):2379–2382. doi: 10.21037/jtd.2016.08.51.

24. Хизроева Д.Х., Михайлиди И.А., Стулёва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике // *Практическая медицина*. — 2013. — №7. — С. 52–57. [Khizroeva JKh, Mikhaylidi IA, Stuleva NS. Significance of protein C determination in obstetric practice. *Practical medicine*. 2013;(7):52–57. (In Russ).]
25. Franchini M, Mannucci PM. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus*. 2008;6(3):127–135. doi: 10.2450/2008.0056-07.
26. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica*. 2007;92(1):121–124. doi: 10.3324/haematol.10262.
27. Ruf W, Ruggeri Z. Neutrophils release brakes of coagulation. *Nat Med*. 2010;16:851–852. doi: 10.1038/nm0810-851.
28. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(12):691–699. doi: 10.1038/nrrheum.2011.132.
29. Badimon L, Vilahur G. Neutrophil extracellular traps: a new source of tissue factor in atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1364–1366. doi: 10.1093/eurheartj/ehv105.
30. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res*. 2018;170:87–96. doi: 10.1016/j.thrombes.2018.08.005.
31. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The emerging role of NETs in venous thrombosis and immunothrombosis. *Front Immunol*. 2016;7:236. doi: 10.3389/fimmu.2016.00236.
32. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012;189(6):2689–2695. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
33. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview. *Front Immunol*. 2017;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.
34. Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation in infection. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:85. doi: 10.3389/fcvm.2019.00085.
35. Kim S-J, Jenne CN. Role of platelets in neutrophil extracellular trap (NET) production and tissue injury. *Semin Immunol*. 2016;28(6):546–554. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.013.
36. Li RH, Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Front Vet Sci*. 2018;5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.
37. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107.
38. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):136–144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.
39. He Y, Yang FY, Sun EW. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(13):1513–1519. doi: 10.4103/0366-6999.235122.
40. Lee KH, Kronbichler A, Park DD-Y, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1160–1173. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.012.
41. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
42. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [*Victoria Bitsadze*, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2 [**address:** Trubetskaya str. 8-2, 119991
Moscow, Russia]; **e-mail:** vikabits@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 5930-0859, **ORCID:**
<https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамия Хизроевна, д.м.н., профессор [*Jamilya Khizroeva*, MD, PhD,
Professor]; **e-mail:** jamatotu@gmail.com, **eLibrary SPIN:** 8225-4976, **ORCID:**
<https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., академик РАН [*Alexander Makatsariya*, MD,
PhD, Professor]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 7538-2966, **ORCID:**
<https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент [*Ekaterina Slukhanchuk*, MD, PhD,
Assistant Professor]; **e-mail:** beloborodova@rambler.ru, **eLibrary SPIN:** 7423-8944, **ORCID:**
<https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент [*Maria Tretyakova*, MD, PhD, Assistant
Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** , **ORCID:**
<https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Риццо Джузеппе, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:**
giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Грис Жан-Кристоф, д.м.н., профессор [*Jean-Christophe Gris*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:**
jean.christophe.gris@chu-nimes.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [*Ismail Elalamy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:**
ismail.elalamy@aphp.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., академик РАН [*Vladimir Serov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: v_serov@oparina4.ru, **eLibrary SPIN:** 77295, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н. [*Andrei Shkoda*, MD, PhD]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru,
eLibrary SPIN: 750-137, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Самбурова Наталия Викторовна, к.м.н., доцент [*Natalia Samburova*, MD, PhD, Assistant
Professor]; **e-mail:** nsamburova@bk.ru, **eLibrary SPIN:** 9084-7676, **ORCID:**
<https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

