

## УЧАСТИЕ ЛЕГКИХ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ЕГО НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8049492>

Турсунов Ж.Х., Омонов А.А., Мухаммедова Н.Х., Эргашов А.Т.,  
Абдураимова А.А.

*Ташкентская медицинская академия*

Легкие выполняют не только респираторную функцию, но и участвуют в поддержании гомеостаза в организме. К не дыхательным функциям легких относятся: защитная (90% аэрополлютантов обезвреживаются в легких легочной слизью, иммуноглобулинами и альвеолярными макрофагам), фильтрационная (очистение крови от механических примесей), фибринолитическая и антикоагулянтная (поддержание гемостаза), участие в обмене липидов (липолиз жиров, находящихся в крови), синтез сурфактанта, поддержание водного баланса (удаление до 500 мл воды в сутки с выдыхаемым воздухом), синтез гормонов и медиаторов (обмен серотонина, гистамина, ангиотензина, ацетилхолина, норадреналина), детоксикационная (обезвреживание ксенобиотиков), гемодинамическая (резервуар крови, шунт между правой и левой половинами сердца), терморегуляция, всасывательная (ингаляционный путь введения лекарств), секреторная (выделение серозно-мукозного секрета) и другие. Синтетическая функция заключается в синтезе гепарина, фосфолипидов, входящие в состав сурфактанта, активация ангиотензина I, простагландинов, тромбоксанов. В микроциркуляторном русле легких осуществляется метаболизм кининов, ангиотензина-1, простагландинов, серотонина, катехоламинов, причем эта функция зависит от скорости кровотока и включенных в энзиматическую функцию микроциркуляторных единиц. При прохождении венозной крови через легкие инактивируется около 80% брадикинина, 60–98% серотонина, 40% норэпинефрина, значительное количество ацетилхолина, до 60% эндо- и экзогенного калликреина, защищая организм от эндогенной интоксикации и от действия вазоактивных веществ, тогда как адреналин, ДОФАмин и изопротеренол не изменяются.

Легкие активно участвуют в процессах коагуляции и фибринолиза. В частности, легочная ткань является богатым источником факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови. В легких

синтезируются тромбопластин, гепарин, тканевой активатор плазминогена, простаглицлины, тромбоксан А<sub>2</sub> и др. В легких осуществляется фибринолиз, с образованием продуктов деградации фибрина (ПДФ). Легкие способны извлекать из кровотока не только фибрин, но и продукты его деградации, избыточно образующиеся при ДВС-синдроме. Последствиями перегрузки или недостаточности этой функции могут явиться тромбоэмболические осложнения легочной артерии), а избыточное образование ПДФ приводит к повреждению АКМ и развитию инфильтративно-воспалительных нарушений в легких, нарушению диффузии газов [1].

При различных заболеваниях легких естественно будут нарушаться не только дыхательная функция легких, но и внедыхательные его функции, в частности роль легких в поддержании гомеостаза. Ярким подтверждением этому является пандемия COVID-19, что проявлялось не только развитием острого респираторного дистресс-синдрома, интерстициальной пневмонии, но и гиперкоагуляции с поражением эндотелия сосудов и развитием васкулитов. В патогенезе этих поражений ведущая роль принадлежит повреждению органов и тканей клетками иммунной системы и развитием системного воспалительного ответа [2]. В активированных альвеолярных макрофагах поврежденных легких усиленно синтезируются такие цитокины, как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Они индуцируют синтез IL-6, IL-8 и моноцитарного хемотаксического фактора [3]. По мнению авторов, такое системное поражение эндотелия сосудов повышает риск развития сердечно-сосудистых катастроф и фиброзирования легких. Схожие изменения отмечены и при фиброзирующих альвеолитах. Так, основными клетками, ответственными за развитие фиброзной перестройки легких, являются миофибробласты и их предшественники [4]. Они опосредованы выработкой большого количества медиаторов воспаления: цитокинов, хемокинов, фиброгенных факторов, протеинов коагуляции, оксидантов и регуляторов апоптоза [5]. Они определяют изменение гемостатических параметров легких. Действительно, морфологические исследования легких в начальных стадиях заболевания показали наличие обширных некрозом пневмоцитов, набухание эндотелиальных клеток с расширением межклеточного пространства, образование гиалиновых мембран из фибрина в альвеолярных протоках и воздушных пространствах. На более поздних стадиях выявляется массивная инфильтрация нейтрофилов и образование фибриновых тромбов легочных артериях и альвеолярных капиллярах [6]. В этих условиях отмечается сдвиг альвеолярного

гемостатического баланса, проявляющееся повышением прокоагулянтной активности бронхоальвеолярного содержимого, на фоне заметного снижения фибринолитической активности из-за высокой концентрации ингибиторов фибринолиза в легких [6,7,8]. Цитокины являются основными связывающими факторами между воспалением, изменениями свертывания крови и фибринолизом. Сходная медиаторная роль цитокинов в индуцированных эндотоксинами изменениях бронхоальвеолярной коагуляции и фибринолиза была установлена в экспериментах [9]. Введение моноклональных антител против интерлейкина-6 (ИЛ-6) полностью устраняло вызванную эндотоксинами активацию образования бронхоальвеолярного тромбина, что указывает на то, что активация бронхоальвеолярной коагуляции зависит от ИЛ-6. Следует сказать, что активация коагуляции при воспалении - это физиологический процесс, который помогает сдерживать воспалительную активность или даже инфекцию на месте повреждения. Однако коагулопатия, вызванная воспалением легких, может усугубить повреждение легких и, таким образом, способствовать прогрессированию болезни. Согласно данным литературы, нарушение регуляции NF-κB в результате прямой стимуляции активации ТФ вызывает воспаление и аутоиммунные заболевания [10]. С другой стороны, коагуляция сама по себе может повлиять на бронхоальвеолярное воспаление. В частности, коагуляция приводит к образованию протеаз, взаимодействию их со специфическими клеточными рецепторами и активизации внутриклеточные сигнальные пути [11].

Образующийся комплекс ТФ-ФVIIa усиливает воспаление непосредственно, либо опосредованно через образование ФХа, тромбина и фибрина. Наряду с этим усиливается продукция хемокинов и фактора роста эндотелия сосудов, обуславливая изменения проницаемости сосудов [12]. Следует сказать, что синтезируемый тканью легких тромбин и тромбоксан A<sub>2</sub> активируют тромбоциты, что приводит к широкому спектру клеточных ответов, способствуя развитию повреждения легких [13].

Следовательно, взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов играют важную роль в привлечении нейтрофилов в легкие во время повреждения легких и ОРДС. Физиологическая роль фибрина заключается в регулировании воспалительной реакции, восстановлении структуры и функцию поврежденных тканей. Вместе с тем, значительное накопление его в легких оказывает прямое провоспалительное действие. Согласно данным литературы, связывание фибрина с моноцитами активирует фактор транскрипции и протеин-активатор 1, регулирующие выработку цитокинов

[14], а взаимодействие фибрина с моноцитами и фибробластами стимулирует миграцию клеток, усиливает воспалительный ответ и приводит к фиброзу легких [1]. В исследованиях ряда авторов показано, что фибрин напрямую нарушает функцию легких, инактивирует сурфактант и приводит к потере эластичности легких, а также ателектазу [15].

Активация коагуляции в легких инициируется повышенным выбросом ТФ, который постоянно и в большом количестве присутствует в легких [16].

Источниками тканевого фактора также становятся провоспалительные цитокины и активированные макрофаги [17]. Усиленное разрушение легочной ткани приводит к активации альвеолярного тромбина и VII фактора (ФVII) свертывания крови [18]. ТФ-индуцированное образование тромбина плохо контролируется физиологическими антикоагулянтными механизмами в легких, так как легкие в незначительных количествах синтезируют протеин С. Он является физиологическим антикоагулянтом и его активная форма способна связываться с протеином S и расщеплять факторы коагуляции Va и VIIIa. Активированный протеин С обеспечивает не только физиологическую антитромботическую активность крови, но и обладает выраженной противовоспалительной и антиапоптозной активностью [19]. В условиях повреждения легких способность вырабатывать АПС значительно снижается, с другой стороны он может усиленно расщепляться под действием активированной нейтрофильной эластазой, определяя его недостаточность

[20]. Другим важным механизмом уменьшения содержания протеина С является увеличение уровня растворимого тромбомодулина. В норме он находится на мембране эндотелиальных клеток, захватывает тромбин из циркулирующей крови и связывает его, ускоряя, тем самым, активацию протеина С. Наряду с этим в норме в легких содержание антитромбина низкое, а его усиленный расход при воспалении приводит к еще большему дефициту [7].

Известно, что PAI-1 является ингибитором активатора плазминогена урокиназы, расщепляющего плазминоген с образованием плазмина. Последний, совместно с матриксными металлопротеиназами, участвует в деградации внеклеточного матрикса. У больных с пневмонией в БАЖ отмечается высокая концентрация PAI-1, что приводит к ингибированию фибринолитической активности, несмотря на усиление продукции бронхоальвеолярного фибрина [1].

Анализ БАЖ пациентов с пневмонией и ОРДС показывает усиление активации коагуляции и ингибирования фибринолиза, коррелирующих с тяжестью воспаления [21]. Более высокие уровни PAI-1 также связаны с более высокой смертностью у пациентов с ОРДС [7].

Таким образом, при воспалительных заболеваниях легких происходит отложение фибрина присуще повреждению легких по разным причинам, включая ОРДС при COVID-19, и возможно как вторичное повреждение легких, по отношению к системному воспалению. Опосредованная путем ТФ-ФVIIa активация коагуляции, которой недостаточно противодействуют местные естественные ингибиторы коагуляции и одновременное подавление фибринолиза, приводит к аномальному обмену фибрина. Повреждение легких может усугубляться различными механизмами, такими как протеазы свертывания крови, взаимодействующие со специфическими клеточными рецепторами, а также прямые и опосредованные эффекты ТФ-ФVIIa, FXa, тромбина и фибрина, что приводит к массивному поступлению в артериальный кровоток биологически активных веществ, активированных факторов свертывания, продуктов коагуляции и фибринолиза, микротромбов и клеточных агрегатов. И весь процесс стимулирует иммунореактивный ответ организма («цитокиновый» шторм, активирующий макрофаги, тромбоциты и клетки эндотелия) происходит генерализация процесса с развитием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Учитывая вышесказанное применение антикоагулянтной терапии, в дополнение имеющее противовоспалительное действие, может быть одной из терапевтических мишеней при коронавирусной инфекции. Сложность здесь в том, что представляется целесообразным изучить влияние антикоагулянтных вмешательств в отношении клинически значимых кардио-респираторных параметров.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Thromb Haemost. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome / G J Glas 1, K F Van Der Sluijs, M J Schultz, J-J H Hofstra, T Van Der Poll, M Levi // J Thromb Haemost 2013 Jan;11(1):17-25.

doi: 10.1111/jth.12047.

2. Abduvaliev A.R., Inoyatova F.Kh., Mirkomilov E.M. A method of inhibiting t-helper 2 cells to prevent lung fibrosis that develops as a result of atypical pneumonia in COVID-19 // Proceeding of Global Congress of Contemporary



Study- A Multidisciplinary International Scientific Conference Hosted from Pune, M.S. India.- P.182-187. [www.econferenceglobe.com](http://www.econferenceglobe.com).

3. Сушенцева Н.Н., Попов О.С., Апалько С.В. и др. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2020.- Т.19(6).- С.191-195.

4. Xia H., Vodempudi V., Benyumov A. et al. Identification of a celloforigin for fibroblasts comprising the fibrotic reticulum in idiopathic pulmonary fibrosis *Am. J. Pathol.* 2014;184: 1369–1383.

5. Maher T.M. Beyond the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: the growing role of systems biology and stratified medicine. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 460–465.

6. Thorax. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS/ G.J.Bellingan // *Thorax* 2002 Jun; 57(6):540-6./ doi:10.1136/ thorax. 57.6.540.

7. Роль лёгких в системе гемостаза/ Арипов А.Н.1, Каюмов У.К.1 , Иноятова Ф.Х.2 , Хидоятова М.Р.1 // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021; 66(7) // dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-411-416.

8. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome/ G. J. Glas, K. F. Van Der Sluijs, M. J. Schultz, J.-J. H. Hofstra, T. Van Der Poll,- and M.L E V I // *Eur Respir J.* 2008; 32:1599–606/DOI: 10.1111/ jth. 12047.

9. Acute Respiratory Distress Syndrome/ Gordon R. Bernard// Am J Respir Crit Care Med. 2005 Oct 1; 172(7): 798–806./ doi: 10.1164/rccm.200504-663OE

10. Preexisting respiratory diseases and clinical outcomes in COVID-19: a multihospital cohort study on predominantly African American population/ Prateek Lohia, Kalyan Sreeram, Paul Nguyen, Anita Choudhary, Suman Khicher, Hossein Yarandi, Shweta Kapur, M. Safwan Badr// *Respiratory Research.* 2020; 21:130/ dx.doi.org / 10.1186/s12931-021-01647-6.

11. Thrombin signalling and protease-activated receptors/Shaun R. Coughlin // *Nature* 407, 258–264 (2000). // doi.org/10.1038/35025229.

12. The vascular endothelial growth factor (VEGF) / VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions/ Hiroyuki Takahashi; Masabumi Shibuya // *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 227–41.// doi.org/ 10.1042/ CS20040370.

13. Alexander Zarbock<sup>1</sup>, Kai Singbartl, Klaus Ley Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation *The Journal of Clinical Investigation* 2006 Dec;116(12): 3211-. doi:10.1172/JCI29499.

14. Preexisting respiratory diseases and clinical outcomes in COVID-19: a multihospital cohort study on predominantly African American population/ Prateek Lohia, Kalyan Sreeram, Paul Nguyen, Anita Choudhary, Suman Khicher, Hossein Yarandi, Shweta Kapur, M. Safwan Badr// *Respiratory Research*. 2020; 21:130 / [dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01647-6](https://doi.org/10.1186/s12931-021-01647-6).

15. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легкого./ О.А. Розенберг// *Общая реаниматология*, 2007, III; 1.

16. Differential impact of two doses of antithymocyte globulin conditioning on lymphocyte recovery upon haploidentical hematopoietic stem cell transplantation/ Jiangying Liu, Lan-Ping Xu, Zhilei Bian, Ying-Jun Chang, Yu Wang, Xiao-Hui Zhang, Xiao-Jun Huang // *Journal of Translational Medicine*. 2015;13 // [doi.org/10.1186/s12967-015-0748-x](https://doi.org/10.1186/s12967-015-0748-x).

17. Modern approaches to the diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults: a review / S.N. Avdeev, Boris Z. Belotserkovskiy, A.V. Dehnich, A.A. Zaytsev, R.S. Kozlov, D.N. Protsenko, S.A. Ratchina, A.I. Sinopalnikov, S.V. Yakovlev, A.I. Yaroshetskiy. // *Crit Care Med*. 2000; 28:77-80//[doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46](https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-27-46).

18. Local activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis in the lung during ventilator associated pneumonia/ M.J.Schultz<sup>1</sup>, J Millo, M Levi, C.E.Hack, G.J. Weverling, C.S.Garrard, T van der Poll // *Thorax*. 2004; 59: 130-5/ [doi:10.1136/thorax.2003.013888](https://doi.org/10.1136/thorax.2003.013888).

19. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection / John H Griffin<sup>1</sup>, Berislav V Zlokovic<sup>3</sup>, Laurent O Mosnier<sup>1</sup>.// *Epub* 2018 Jul 12;132(2):159-169.[doi:10.1182/blood-2018-02-769026](https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-769026).

20. Активированный протеин С ослабляет легочную коагулопатию у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом/ АД Корнет<sup>1</sup>, Джей Джей Хофстра, АП Влаар, ПР Туинман, М Леви, А. Р. Гирбес, МДж Шульц, А.Б. Гроенвельд, Бейшуйдзэн// *Джей Тромб Хемост*.2013 Май; 11 (5): 894-901. [doi: 10.1111/jth.12179](https://doi.org/10.1111/jth.12179).

21. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / Meaghan E.Colling<sup>1</sup> and Yogendra Kanthi<sup>2</sup> // *Vasc Med*. 2020 10; 25(5):471-478 // [doi:10.1177/1358863X20932640](https://doi.org/10.1177/1358863X20932640).