

Ендотелій – головна мішень коронавірусної інфекції

М.В. Бондар, М.М. Пилипенко, О.А. Лоскутов

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Натепер у світі накопичено досить багато клінічного досвіду терапії інфекції SARS-CoV-2. Однак з'являється дедалі більше робіт із новими даними щодо проявів коронавірусної хвороби (COVID-19) і наслідків, які можуть впливати як на зміну її клінічної картини, так і на якість життя пацієнтів.

МЕТА. Узагальнення результатів літературного пошуку та власного досвіду інтенсивної терапії ендотеліальної дисфункції при COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В основу роботи покладено результати пошуку в мережі інтернет за допомогою Google та PubMed із використанням таких ключових слів: «інтенсивна терапія SARS-CoV-2», «патофізіологічні зміни при коронавірусній інфекції», «ендотеліальна дисфункція».

РЕЗУЛЬТАТИ. У цьому огляді представлено патогенетичні ланки COVID-19, механізми вірусного ураження ендотелію, розвитку гіперкоагулопатії, основні напрями профілактики та лікування наслідків ендотеліальної дисфункції.

ВИСНОВКИ. Інфекція SARS-CoV-2 спричиняє розвиток ендотеліїту в різних органах унаслідок вірусного ураження. Саме наявністю COVID-19-індукованого ендотеліїту можна пояснити системні порушення мікроциркуляції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19, ендотелій, коагулопатії, фібриноліз, низькомолекулярні гепарини, нефракціонований гепарин, L-аргінін.

Endothelium is the main target of coronavirus infection

M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, O.A. Loskutov

National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The world currently has a huge clinical experience in the treatment of SARS-CoV-2 infection. However, emerging scientific data opens up new information on the manifestations of coronavirus disease (COVID-19) and its consequences, which can affect both the changes of its clinical picture and the quality of patients' life.

OBJECTIVE. To summarize the results of literature search and own experience of intensive care of endothelial dysfunction in COVID-19.

MATERIALS AND METHODS. The work is based on the results of an internet search with a help of Google and PubMed using the following key words: "intensive care of SARS-CoV-2", "pathophysiological changes in coronavirus infection", and "endothelial dysfunction".

RESULTS. This review describes the links of COVID-19 pathogenesis, mechanisms of viral endothelial damage and hypercoagulopathy, and the main directions of prevention and treatment of endothelial dysfunction.

CONCLUSIONS. SARS-CoV-2 infection promotes endotheliitis in various organs as a result of viral infection. The presence of COVID-19-induced endotheliitis can explain the systemic microcirculation disorders in various vascular beds and their clinical consequences.

KEY WORDS: COVID-19, endothelium, coagulopathies, fibrinolysis, low molecular weight heparins, unfractionated heparin, L-arginine.

Эндотелий – главная мишень коронавирусной инфекции

М.В. Бондарь, М.М. Пилипенко, О.А. Лоскутов

Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время в мире накоплен достаточно богатый клинический опыт терапии инфекции SARS-CoV-2. Однако появляется все больше работ с новыми данными о проявлениях коронавирусной болезни (COVID-19) и последствиях, которые могут влиять как на изменение ее клинической картины, так и на качество жизни пациентов.

ЦЕЛЬ. Обобщение результатов литературного поиска и собственного опыта интенсивной терапии эндотелиальной дисфункции при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В основу работы положены результаты поиска в сети интернет при помощи Google и PubMed с использованием следующих ключевых слов: «интенсивная терапия SARS-CoV-2», «патофизиологические изменения при коронавирусной инфекции», «эндотелиальная дисфункция».

РЕЗУЛЬТАТЫ. В этом обзоре представлены патогенетические звенья COVID-19, механизмы вирусного поражения эндотелия, развития гиперкоагулопатии, основные направления профилактики и лечения последствий эндотелиальной дисфункции.

ВЫВОДЫ. Инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию эндотелиита в разных органах вследствие вирусного поражения. Именно наличием COVID-19-индуцированного эндотелиита можно объяснить системные нарушения микроциркуляции в разных сосудистых руслах и их клинические последствия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, эндотелий, коагулопатии, фибринолиз, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, L-аргинин.

У міру накопичення клінічного досвіду терапії коронавірусної хвороби (COVID-19) з'являється дедалі більше робіт із новими даними про прояви цього захворювання й наслідки, що можуть впливати як на зміну його клінічної картини, так і на якість життя пацієнтів. Мета цієї роботи – узагальнення результатів літературного пошуку та власного досвіду інтенсивної терапії ендотеліальної дисфункції при коронавірусній інфекції.

Матеріали та методи

В основу дослідження покладено результати пошуку в мережі інтернет за допомогою Google та PubMed із використанням таких ключових слів: «інтенсивна терапія SARS-CoV-2», «патофізіологічні зміни при коронавірусній інфекції», «ендотеліальна дисфункція».

Результати та їх обговорення

Накопичений власний досвід лікування вкрай тяжких хворих на COVID-19 і результати патогістологічних досліджень пацієнтів, які померли від COVID-19, дали змогу визначити три основні ланки патогенезу захворювання, що тісно пов'язані та взаємно доповнюють одна одну:

1) інфікування вірусом епітеліальних клітин слизових оболонок носоглотки, верхніх дихальних шляхів, кишечника, клітин альвеолярного епітелію, імунокомпетентних клітин неспецифічного імунного захисту (нейтрофілних гранулоцитів, дендритних клітин, моноцитів / мононуклеарних макрофагів, лімфоцитів);

2) гіперпродукція інфікованими клітинами неспецифічного імунного захисту прозапальних цитокінів, насамперед фактора некрозу пухлини- α й інтерлейкіну-6 (ІЛ-6);

3) вірусне інфікування ендотелію мікросудин із перебудовою внутрішньоклітинного метаболізму на прозапальний лад і розвитком ендотеліоліту, ушкодженням ендотелію, відщепленням від нього тромбомодуліну та звільненням у системну циркуляцію тканинного фактора (тканинного тромбoplastину) із запуском внутрішньосудинного зсідання крові та тромбуванням мікросудин практично всіх органів організму на тлі виснаження системи антикоагуляції та пригнічення фібринолізу.

Зарубіжний і власний досвід свідчать, що на пізніх стадіях захворювання вирішального значення для позитивного наслідку набуває лікування гіперкоагулопатії, яка розвивається після безпосереднього ураження коронавірусом ендотеліальних клітин судин малого й середнього калібру, а також капілярів практично всіх органів організму.

Тяжкі ендотеліальні ушкодження відбуваються через проникнення вірусу в ендотеліоцити з пошкодженням клітинної мембрани. Розвиваються мікроангіопатія, поширений тромбоз судин унаслідок звільнення тканинного фактора із субендотеліоцитарного простору та запуску процесу зсідання крові зовнішнім шляхом [1].

Ураження коронавірусом ендотелію супроводжується такими процесами: активацією коагуляції внаслідок звільнення тканинного фактора із субендотеліоцитарного простору в судинне русло з активацією VII фактора зсідання крові та запуском внутрішньосудинного зсідання крові так званім зовнішнім шляхом із внутрішньосудинним випаданням тромбіну; пригніченням антикоагулянтної системи, фібринолізу через стимуляцію продукції природних інактиваторів фібринолізу інгібітора активатора плазміногена

тканинного типу (PAI-1), інгібітора фібринолізу, активованого тромбіном (TAFI); активацією калікреїн-кінінової системи, тромбоцитів і системи комплементу.

Гістологічно було зареєстровано дифузне ушкодження альвеол: гіалінові мембрани, фібринозний тромбоз судин легень, пошкодження альвеолярного епітелію, тромбози дрібних гілок легеневої артерії, тромбоцитарні й фібринозні тромбози мікросудин [2].

У разі COVID-19 нейтрофільні гранулоцити сильно активуються, зростає їхня схильність до агрегації. Активація нейтрофільних гранулоцитів відбувається внаслідок експресії на їхній поверхні адгезивних молекул (наприклад, L-селектину), які створюють так звані rolling-пул нейтрофілів (нейтрофіли, що крутяться, обертаються, завихрюються), потім відбувається їх адгезія до ендотелію та вихід із судинного русла в міжклітинний простір, де вони здійснюють хемотаксис в уражені запаленням тканини й виконують роль фагоцитів. На нейтрофільні гранулоцити, які не покинули судинне русло, можуть нашаруватися тромбоцити, фібриноген із тромбуванням мікросудин лейкоцитарно-тромбоцитарними тромбами [3]. Лабораторно це визначається високим умістом незрілих форм нейтрофільних гранулоцитів, низьким рівнем L-селектину, високим відсотком клітинної агрегації білих кров'яних тілець, а також високим рівнем продуктів розпаду нейтрофільних гранулоцитів, у тому числі гістону H3 [4].

Було виявлено виражене ураження ендотелію легневих судин: просвіт легневих судин перекритий агрегатами нейтрофільних гранулоцитів. На електронних сканограмах було зареєстровано пошкодження мікросудин легень; опорний, стовбуровий, інвагінувальний ангіогенез; ураження ендотелію легневих артерій малого й середнього калібру, капілярів [5].

Ключове значення в процесі інфікування ендотеліоцитів відіграють рецептори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), які розташовуються на їхній поверхні. Після взаємодії з рецептором АПФ-2 на поверхні ендотеліоцитів коронавірус проникає всередину цих клітин і в підсумку незворотно пошкоджує їх зі звільненням у кровоплин із субендотеліоцитарного простору тканинного фактора (тканинного тромбопластину), який активує VII фактор зсідання крові із запуском каскаду всієї системи та перетворенням протромбіну на тромбін і фібриногену на фібрин. Одночасно продукти розпаду вірусів і нейтрофільних гранулоцитів активують систему комплементу за допомогою XIIa фактора зсідання крові, який через компоненти комплементу активує коагуляційний каскад.

Як відомо, АПФ перетворює ангіотензин-1 на ангіотензин-2 (AT-II) та являє собою неспецифічну гідролазу, що також інактивує брадикінін. Тому застосування інгібіторів АПФ (ключової на сьогодні групи гіпотензивних препаратів) супроводжується накопиченням в організмі брадикініну, що в деяких пацієнтів клінічно проявляється нестримним кашлем.

В експериментальних і клінічних дослідженнях було встановлено, що застосування інгібіторів АПФ сприяє відновленню функцій ендотелію, пригнобленню проліферації

та міграції клітин непосмугованої мускулатури, нейтрофілів і моноцитів, зниженню оксидативного стресу, посиленню ендогенного фібринолізу, зменшенню агрегаційної здатності тромбоцитів, антиатерогенної дії та стабілізації атеросклеротичної бляшки [6].

На сьогодні вважається, що AT-II є біологічним активатором двох типів рецепторів АПФ. Активація за допомогою AT-II рецепторів АПФ 1 типу на поверхні ендотеліоцитів змінює їхній метаболізм на прозапальний лад із протромботичною, прооксидантною, профібротичною перебудовою та вазоконстрикцією. Активація за допомогою AT-II рецепторів АПФ 2 типу на поверхні ендотеліоцитів має протилежний вплив: протизапальний, антитромботичний, антиоксидантний, антифібротичний, вазодилатувальний. У разі COVID-19 блокуються AT-II-активовані рецептори АПФ 2 типу. Накопичення в організмі AT-II зумовлює активацію тромбоцитів, системне утворення тромбіну, пошкодження ендотелію, недостатність антикоагуляції, тромбози, гіперфібриноліз, гіперфібриногеноліз, прооксидантний ефект, фіброз, вазоконстрикцію (вазоконстрикторний ефект AT-II у 20 разів перевищує такий норадреналіну). При COVID-19 накопичення AT-II призводить до активації рецепторів АПФ 1 типу. Виділяють три основні ефекти цієї активації: AT-II-активовані коагулопатію, гіперфібриноліз і гіперфібриногеноліз, активацію калікреїн-кінінової системи, дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові. AT-II вважається функціональним рецептором для коронавірусів. Він накопичується у високих концентраціях у тканинах і активує рецептори АПФ-1 епітеліоцитів, клітин неспецифічного імунного захисту й ендотеліоцитів, з якими взаємодіє коронавірус своїм протеїном S і в цьому місці розплавляє клітинну мембрану й інфікує клітину. Уражаються ендотеліоцити судин практично всіх органів: мозку, серця, легень, печінки, нирок, селезінки, шлунку, тонкого й товстого кишківника, слизових оболонок рота й носа, клітин непосмугованої мускулатури, альвеолярного епітелію, шкіри, лімфатичних вузлів і кісткового мозку.

Водночас XIIa фактор перетворює прекалікреїн на калікреїн, який, своєю чергою, перетворює плазміноген на плазмін. Окрім того, XIIa фактор сам активує плазміноген із перетворенням його на плазмін. Тільця Вайбеля – Паладе також активують плазміноген із перетворенням його на плазмін, до того ж сприяють звільненню з ендотеліоцитів тканинного активатора плазміногена (tPA).

На поверхні фібрину, який зумовив тромбування судин, утворюється потрібний комплекс – плазміноген, тканинний активатор плазміногена, лізінова ділянка фібрину з утворенням плазміну, який лізує фібрин з утворенням продуктів деградації фібрину й фібриногену, а також D-димеру.

Плазмін розщеплює протеїн S коронавірусу в позаклітинному просторі, підвищуючи його здатність взаємодіяти з рецепторами АПФ на мембранних поверхнях епітеліальних і ендотеліальних клітин людини та, ймовірно, полегшуючи таким чином інвазію вірусу в клітину. Плазмін протеолітично розщеплює фібрин і фібриноген із підвищенням концентрації D-димеру й інших продуктів

деградації фібрину та фібриногену в бронхоальвеолярній рідині та плазмі крові [7].

Велике значення в патогенезі COVID-19 має активація системи комплементу. Через компоненти комплементу активуються тромбоцити й коагуляція, розвивається недостатність антикоагуляції та фібринолізу [8]. Вважається, що активація коагуляції, пригнічення антикоагуляції та фібринолізу внаслідок продукції PAI-1 і TAFI спрямовані на обмеження поширення вірусної інвазії та локалізацію вогнищ вірусного запалення.

Унаслідок вищеперелічених патофізіологічних перетворень в організмі хворого на COVID-19 розвиваються два різновиди гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). ГРДС 1 типу формується за допомогою активації клітин неспецифічного імунного захисту (нейтрофілів, гранулоцитів і моноцитів), має назву «локальний фізіологічний імунотромбоз» і характеризується системним запаленням, активацією тромбоцитів і системи зсідання крові, виснаженням системи антикоагуляції, порушенням фібринолізу, активацією ендотелію з розвитком ендотеліолізу (перебудовою метаболізму ендотелію на прозапальний лад), який може переходити в ГРДС 2 типу. ГРДС 2 типу дістав назву «системний патологічний мікросудинний тромбоз» і характеризується вираженою системною запальною реакцією з цитокіновим штормом, активацією тромбоцитів з їхньою дегрануляцією (звільненням із них серотоніну, тромбоцитарного тромбoplastину / фактора 3 тромбоцитів), їхнім функціональним виснаженням, агрегацією та споживанням, пошкодженням ендотелію, звільненням тканинного фактора із субендотеліального простору, системним утворенням тромбину, порушеннями в системі антикоагуляції, персистентним пригніченням фібринолізу. Внаслідок пошкодження ендотелію та тромбування мікросудин у разі COVID-19 уражаються практично всі органи й системи.

Тромбоцитопенія вважається предиктором летального наслідку при COVID-19. У разі вмісту тромбоцитів до 50×10^9 /л летальність досягає 92,1 %. У разі вмісту тромбоцитів від 50 до 100×10^9 /л показник летальності становить 61,2 %. У разі вмісту тромбоцитів від 100 до 150×10^9 /л летальність дорівнює 17,5 % [9]. Переважно виживають ті пацієнти, в яких уміст тромбоцитів перевищує 200×10^9 /л [10].

Чутливість методу визначення концентрації D-димеру становить 92,3 %, специфічність – 83,3 %. У разі концентрації в плазмі D-димеру < 2 мкг/мл показник очікуваного виживання досягає 100 %. Коли концентрація D-димеру перевищує 2 мкг/мл летальність на 30-40-й день захворювання досягає 80 % [11]. Слід зазначити, що в більшості лабораторій України концентрація D-димеру визначається в мкг/л, а отже, вищевказані показники потрібно множити на 1000.

У перерізі COVID-19 виділяють такі фази/періоди: інкубаційний період (у середньому 5 днів); період клінічних проявів (5-11-та доба) – лихоманка, кашель, головний біль і діарея; рання легенева фаза (11-14-та доба) – гіпоксія середнього ступеня (при інгаляції кисню через носові канюлі зі швидкістю 4 л/хв $\text{SaO}_2 < 94$ %); пізня легенева фаза (14-28-ма доба) – прогресивне наростання гіпоксії [12].

Гістологічні ознаки COVID-19: поширений тромбоз із мікроангіопатією, тромбоз капілярів альвеоло-капілярної мембрани, який за інтенсивністю в 9 разів перевищує відповідний тромбоз у разі грипозної пневмонії [13]. Морфологічними ознаками ураження органів у разі COVID-19 є мікротромбози судин легень, печінки, нирок, серця, головного мозку [14].

Частота виникнення гострої тромбоемболії легеневої артерії загалом у хворих на COVID-19 становить у середньому 15 % (із коливаннями від 10 до 21 %), а в палатах інтенсивної терапії – в середньому 23 % (з коливаннями від 17 до 32 %) [15, 16].

Порушення параметрів коагуляції вважається негативним прогнозом у пацієнтів із коронавірусною пневмонією. Предикторами неживання на ранніх стадіях захворювання є подовження протромбінового часу, високі рівні продуктів деградації фібрину, фібриногену та D-димеру, високі концентрації фібриногену, а на пізніх стадіях подовження протромбінового часу, високі рівні продуктів деградації фібрину, фібриногену та D-димеру, високе співвідношення ПДФ до D-димеру (> 7), низька концентрація фібриногену, ознаки ДВСЗК [17].

Профілактика та лікування коагулопатій і тромбоемболічних ускладнень у хворих на COVID-19

Нині антикоагулянтна терапія в осіб із COVID-19 має такі особливості: всім хворим призначаються низькомолекулярні гепарини (НМГ) у профілактичних дозах; хворим палат інтенсивної терапії НМГ призначаються в дозах, які зростають; за наявності в пацієнтів тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії НМГ призначаються в лікувальних дозах; хворим із ГРДС НМГ призначаються в дозах, які зростають [18].

Рекомендації Міжнародної асоціації з проблем тромбозу та гемостазу (ISTH)

1. Для профілактики венозних тромбоемболій рекомендується перевагу віддавати НМГ або фондапаринуксу.
2. Рекомендуються стандартні профілактичні дози НМГ, але можуть використовуватися й середні терапевтичні дози.
3. У хворих, які перебувають у критичних станах, тромбoproфілактика може здійснюватися НМГ і нефракціонованим гепарином (НФГ).
4. У хворих з ожирінням доза гепаринів розраховується на актуальну масу тіла чи з використанням показника індексу маси тіла (ІМТ) + 50 % розрахункової дози.
5. Після виписки зі стаціонара антикоагулянтна терапія має бути продовжена протягом 14-30 днів у пацієнтів із чинниками ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ).

Рекомендації CHEST (настанова та власний досвід авторів)

1. Тромбoproфілактика з використанням НМГ або фондапаринуксу має переваги над НФГ.
2. Тромбoproфілактика НМГ і НФГ має переваги над механічними методами профілактики.

3. Дози гепаринів для тромбoproфілактики мають перевищувати середньотерапевтичні дози та збільшуватися пропорційно масі тіла.
4. Не рекомендують застосовувати методи механічної профілактики на тлі гепаринотерапії.
5. Після виписки зі стаціонара тромбoproфілактику антикоагулянтами продовжують.

Отже, на сьогодні не існує єдиного затвердженого міжнародного протоколу проведення антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19 [19].

Антикоагулянтна терапія з метою зниження частоти тромбоемболічних ускладнень

У хворих із середнім ризиком ТЕУ й ІМТ <30 кг/м², які не потребують і потребують оксигенотерапії, рекомендують призначити НМГ у профілактичних дозах або фондапаринукс:

- еноксапарин 4000 МО підшкірно (п/ш) 1 раз на добу або 2000 МО п/ш 1 раз на добу, якщо кліренс креатиніну (КлКр) від 15 до 30 мл/хв;
- беміпарин 3500 МО п/ш 1 раз на добу, якщо КлКр >30 мл/хв;
- дельтапарин 5000 МО п/ш 1 раз на добу, якщо КлКр >30 мл/хв;
- фондапаринукс 2,5 мг п/ш 1 раз на добу, якщо КлКр >50 мл/хв.

Хворим із високим ризиком ТЕУ й ІМТ >30 кг/м² за відсутності інших чинників ризику тромбозу, а також у пацієнтів з ІМТ >30 кг/м² із наявністю інших чинників ризику тромбозу, яким проводяться оксигенація з високим потоком O₂ через носові канюлі або штучна вентиляція:

- еноксапарин 4000 МО п/ш 2 рази на добу чи 6000 МО п/ш 2 рази на добу, якщо маса тіла >120 кг;
- НФГ 200 МО/кг внутрішньовенно протягом 24 годин, якщо КлКр становить <30 мл/хв.

Моніторинг антикоагулянтної терапії доцільно здійснювати шляхом моніторингу анти-Ха-факторної активності. Для запобігання передозуванню НМГ потрібно підтримувати анти-Ха-факторну активність на рівні <1,2 МО/мл для еноксапарину. У разі застосування НФГ анти-Ха-факторну активність рекомендують підтримувати на рівні 0,3-0,5 МО/мл (контроль умісту тромбоцитів здійснювати що 48 годин) [20].

Хворим із дуже високим ризиком ТЕУ та вираженою системною запальною реакцією (фібриноген >8 г/л), гіперкоагуляцією (D-димер >3 мкг/мл, або >3000 мкг/л), яким проводяться екстракорпоральна мембранна оксигенація чи лікування антикоагулянтами тривалої дії, рекомендовано:

- НМГ (еноксапарин) у лікувальних дозах (100 МО/кг п/ш 2 рази на добу, але не більше 10 000 МО 2 рази на добу);
- НФГ у дозі 500 МО/кг протягом 24 годин, якщо КлКр <30 мл/хв.

Дози антикоагулянтів мають бути скориговані в пацієнтів із синдромом поліорганної недостатності та коагулопатією споживання.

Гепаринорезистентність розглядають як недооцінену проблему. Антикоагулянтна активність гепарину залежить

від концентрації в плазмі антитромбіну III (АТ III). Гепарин зв'язується з АТ III й активованими факторами зсідання крові IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa в потрійний комплекс із наступною інактивацією активованих факторів зсідання крові. До гепаринінактивувальних білків належать фактор 4 тромбоцитів, фібриноген, VIII фактор зсідання крові, гістидинозбагачений глікопротеїн. У пацієнтів із COVID-19, які перебували в палатах інтенсивної терапії, резистентність до гепарину зафіксована у 80 % випадків, а у 100 % пацієнтів – зниження активності терапевтичних доз НМГ. Для поповнення запасів АТ III потрібно переливати нативну плазму (1 доза на тиждень) [21].

Говорячи про ендотеліальну дисфункцію при інфекції SARS-CoV-2, не можна не згадати про препарати, що містять L-аргінін (Тівортін). Важливою є не лише його пряма дія, спрямована на збільшення рівня оксиду азоту (NO) [22]. Річ у тім, що більшість нормальної імунної системи залежить від кількості L-аргінину, доступного в організмі. Відомо, що аргіназа є невід'ємною частиною певних субпопуляцій гранулоцитів, які можуть вивільнятися локально або систематично при виникненні імунної відповіді. Крім того, накопичуються незрілі мієлоїдні клітини, які експресують аргіназу, що вивільняється при боротьбі з певними захворюваннями. Клітини, котрі експресують аргіназу, можуть зменшувати кількість L-аргінину [23].

У роботах R. Geiger і співавторів було показано, що функція Т-клітин залежить від рівня L-аргінину [24]. Повідомлялося про зниження здатності лімфоцитів до проліферації в пацієнтів із сепсисом у критичному стані, що корелювало зі зменшенням доступності L-аргінину [25]. Ба більше, було виявлено, що введення L-аргінину корисне для підтримки імунного гомеостазу, особливо з погляду функції Т-клітин і макрофагів [26]. Фактично L-аргінін потрібний для перемикавання макрофагів із M1 на M2.

Дефіцит L-аргінину призводить до зниження проліферації Т-клітин і відповіді в опосередкованій Т-клітинами пам'яті [27]. Аналізи *in vitro* підтвердили, що L-аргінін може відновлювати функцію Т-клітин [28]. Механічно імуносупресивні ефекти мієлоїдних супресорних клітин (MDSC) через виснаження L-аргінину та мітохондріальну дисфункцію лімфоцитів були продемонстровані на моделях раку. Збільшення кількості MDSC, яке спостерігається при COVID-19, безпосередньо корелює з підвищеною активністю аргінази та лімфопенією. Рівень моноцитарних MDSC значно підвищувався в крові пацієнтів із COVID-19, що було тісно пов'язано з тяжкістю захворювання. MDSC пригнічують проліферацію Т-клітин і продукцію інтерферону- γ , принаймні частково, за допомогою аргіназозалежного механізму, що переконливо вказує на роль цих клітин у дисрегульованій імунній відповіді при COVID-19 [29]. Дійсно, MDSC експресують високі рівні аргінази, яка метаболізує L-аргінін до орнітину та сечовини, ефективно виснажуючи цю амінокислоту з мікрооточення. Відомо, що виснаження L-аргінину пригнічує передачу сигналів рецептора Т-клітин, а це в підсумку призводить до дисфункції Т-клітин і збільшення генерації активних форм кисню, тим самим загострюючи запалення [30].

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

У нещодавньому дослідженні, присвяченому COVID-19, було визначено біодоступність L-аргініну в трьох когортах: безсимптомних здорових дорослих; дорослих, госпіталізованих із COVID-19; дітей, госпіталізованих із COVID-19. Було продемонстровано, що як дорослі, так і діти мали значно нижчі рівні L-аргініну в плазмі (а також біодоступність L-аргініну) порівняно з контрольною групою [31]. Крім того, низьке співвідношення L-аргініну до орнітину, яке спостерігається в пацієнтів із COVID-19, вказує на підвищення активності аргінази. В іншому дослідженні було показано, що рівні L-аргініну в плазмі обернено корелюють із тяжкістю COVID-19 [32]. Це дослідження також засвідчило, що експресія активованого комплексу GPIIb/IIIa (PAC-1), який бере участь у активації тромбоцитів і тромбоемболічних подіях, вища на тромбоцитах пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 порівняно зі здоровими людьми з контрольної групи та корелює з плазматичною концентрацією L-аргініну [32].

Ці докази суперечать нещодавно запропонованій стратегії виснаження L-аргініну при COVID-19, заснованій на припущенні, що деякі етапи життєвого циклу вірусу SARS-CoV-2 можуть залежати від залишків L-аргініну

(наприклад, нуклеокапсидний білок містить 6,9 % L-аргініну) [33].

Фактично зниження біодоступності L-аргініну спричиняє зниження відповіді та функції T-клітин, що зрештою призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій. Дванадцять тижнів безперервного прийому L-аргініну значно знизили рівень IL-21 [34], тоді як NO пригнічує проліферацію та функцію людських клітин Th17, що відіграє важливу роль у патогенезі цитокінового шторму та гіперзапальних явищ, які спостерігаються в пацієнтів із COVID-19.

Вищі рівні L-аргініну пов'язані з нижчими рівнями CCL-20, ліганду CCR6, частиною системи хемотаксису, яка індукується у відповідь на коронавірусні інфекції [35]. Це робить доцільним використання донатора L-аргініну (Тівортину) в схемі лікування пацієнтів із COVID-19.

Висновок

Проведений огляд переконливо демонструє, що інфекція SARS-CoV-2 спричиняє розвиток ендотеліїту в різних органах як наслідок вірусного ураження. Саме наявністю COVID-19-індукованого ендотеліїту можна пояснити системне порушення мікроциркуляції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки.

Література

- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120-128.
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (7): 681-686.
- Tang N., Li D., Wang X., et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844-847.
- Leppkes M., Knopf J., Naschberger E., et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 58: 102925.
- Gando S., Wada T. Thromboplasmin inflammation in COVID-19 coagulopathy: three viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Front. Immunol.* 2021; 12: 649122.
- Карпов Ю.А. Эндотелий – новая мишень для лечебного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Терапевтический архив.* 2004; 76 (6): 94-96.
- Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., et al. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 1065-1075.
- Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1-13.
- Yang X., Yang Q., Wang Y., et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1469-1472.
- Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145-148.
- Zhang L., Yan X., Fan Q., et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1324-1329.
- Abelardejo P. Expert review of anti-infective therapy. DOI: 10.1080/14787210.2020.1808462.
- Helms J., Tacquard C., Severac F., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089-1098.
- Mizurini D.M., Hottz E.D., Bozza P.T., et al. Fundamentals in COVID-19-associated thrombosis: molecular and cellular aspects. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 785738.
- Roncon L., Zuin M., Barco S., et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 82: 29-37.
- Poissy J., Goutay J., Caplan M., et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020; 142 (2): 184-186.
- Arachchillage D.R.J., Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1233-1234.
- Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135 (23): 2033-2040.
- Prevention and management of venous thromboembolism in COVID-19 (A Rapid National Clinical Guideline). Available at: <https://www.sign.ac.uk/media/1893/20210915-prevention-and-management-of-thromboembolism-peer-review-draft.pdf>.
- Susen S., Tacquard C.A., Godon A., et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Critical Care.* 2020; 24: 364.
- White D., MacDonald S., Bull T. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (2): 287-291.
- Adebayo A., Varzideh F., Wilson S., et al. L-arginine and COVID-19: an update. *Nutrients.* 2021; 13 (11): 3951.
- Szefel J., Danielak A., Kruszewski W.J. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors. *Adv. Med. Sci.* 2019; 64: 104-110.
- Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., et al. L-arginine modulates T-cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell.* 2016; 167: 829-842.
- Uhel F., Azzaoui I., Gregoire M., et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 315-327.
- Tepaske R., Velthuis H., Oudemans-van Straaten H.M., et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 358: 696-701.
- Zhu X., Pribis J.P., Rodriguez P.C., et al. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann. Surg.* 2014; 259: 171-178.
- Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 641-654.
- Falck-Jones S., Vangeti S., Yu M., et al. Functional monocytic myeloid-derived suppressor cells increase in blood but not airways and predict COVID-19 severity. *J. Clin. Investig.* 2021; 131: e144734.
- Dean M.J., Ochoa J.B., Sanchez-Pino M.D., et al. Severe COVID-19 is characterized by an impaired type I interferon response and elevated levels of arginase producing granulocytic myeloid derived suppressor cells. *Front. Immunol.* 2021; 12: 695972.

References

- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120-128.
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (7): 681-686.
- Tang N., Li D., Wang X., et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844-847.
- Leppkes M., Knopf J., Naschberger E., et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020; 58: 102925.
- Gando S., Wada T. Thromboplasmin inflammation in COVID-19 coagulopathy: three viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Front. Immunol.* 2021; 12: 649122.
- Karpov Yu.A. Endoteliy – novaya mishen dlya lechnogo deystviya ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta [Endothelium is a new target for the therapeutic action of angiotensin-converting enzyme inhibitors]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2004; 76 (6): 94-96.
- Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., et al. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 1065-1075.
- Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1-13.
- Yang X., Yang Q., Wang Y., et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1469-1472.
- Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145-148.
- Zhang L., Yan X., Fan Q., et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1324-1329.
- Abelardejo P. Expert review of anti-infective therapy. DOI: 10.1080/14787210.2020.1808462.
- Helms J., Tacquard C., Severac F., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089-1098.
- Mizurini D.M., Hottz E.D., Bozza P.T., et al. Fundamentals in COVID-19-associated thrombosis: molecular and cellular aspects. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 785738.
- Roncon L., Zuin M., Barco S., et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 82: 29-37.
- Poissy J., Goutay J., Caplan M., et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020; 142 (2): 184-186.
- Arachchillage D.R.J., Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1233-1234.
- Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135 (23): 2033-2040.
- Prevention and management of venous thromboembolism in COVID-19 (A Rapid National Clinical Guideline). Available at: <https://www.sign.ac.uk/media/1893/20210915-prevention-and-management-of-thromboembolism-peer-review-draft.pdf>.
- Susen S., Tacquard C.A., Godon A., et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Critical Care.* 2020; 24: 364.
- White D., MacDonald S., Bull T. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (2): 287-291.
- Adebayo A., Varzideh F., Wilson S., et al. L-arginine and COVID-19: an update. *Nutrients.* 2021; 13 (11): 3951.
- Szefel J., Danielak A., Kruszewski W.J. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors. *Adv. Med. Sci.* 2019; 64: 104-110.
- Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., et al. L-arginine modulates T-cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity. *Cell.* 2016; 167: 829-842.
- Uhel F., Azzaoui I., Gregoire M., et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196: 315-327.
- Tepaske R., Velthuis H., Oudemans-van Straaten H.M., et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 358: 696-701.
- Zhu X., Pribis J.P., Rodriguez P.C., et al. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann. Surg.* 2014; 259: 171-178.
- Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5: 641-654.
- Falck-Jones S., Vangeti S., Yu M., et al. Functional monocytic myeloid-derived suppressor cells increase in blood but not airways and predict COVID-19 severity. *J. Clin. Investig.* 2021; 131: e144734.
- Dean M.J., Ochoa J.B., Sanchez-Pino M.D., et al. Severe COVID-19 is characterized by an impaired type I interferon response and elevated levels of arginase producing granulocytic myeloid derived suppressor cells. *Front. Immunol.* 2021; 12: 695972.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

31. Rees C.A., Rostad C.A., Mantus G., et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021; 118 (25): e2101708118.
32. Sacchi A., Grassi G., Notari S., et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells contributes to platelet activation by L-arginine deprivation during SARS-CoV-2 infection. *Cells.* 2021; 10: 2111.
33. Grimes J.M., Khan S., Badeaux M., et al. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 566-570.
34. Liao S.Y., Linderholm A., Showalter M.R., et al. L-arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. *Obes. Sci. Pract.* 2021; 7: 339-345.
35. Thomassen M.J., Buhrow L.T., Connors M.J., et al. Nitric oxide inhibits inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 279-283.
31. Rees C.A., Rostad C.A., Mantus G., et al. Altered amino acid profile in patients with SARS-CoV-2 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021; 118 (25): e2101708118.
32. Sacchi A., Grassi G., Notari S., et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells contributes to platelet activation by L-arginine deprivation during SARS-CoV-2 infection. *Cells.* 2021; 10: 2111.
33. Grimes J.M., Khan S., Badeaux M., et al. Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102: 566-570.
34. Liao S.Y., Linderholm A., Showalter M.R., et al. L-arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. *Obes. Sci. Pract.* 2021; 7: 339-345.
35. Thomassen M.J., Buhrow L.T., Connors M.J., et al. Nitric oxide inhibits inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 279-283.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Бондар Михайло Володимирович

Доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Пилипенко Максим Миколайович

Доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Лоскутов Олег Анатолійович

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7646-9193

Bondar Mykhailo Volodymyrovych

Associate professor of anesthesiology and intensive care department, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

Pylypenko Maksym Mykolaiovych

Associate professor of anesthesiology and intensive care department, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

Loskutov Oleh Anatoliiovych

Head of anesthesiology and intensive care department, National university of healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-7646-9193

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Лоскутов Олег Анатолійович

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +38 (044) 518 41 57.

E-mail: doclosk@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-1-32-39