

# «Внутрисосудистое свертывание крови при COVID-19 определяет весь ход болезни»

Беседа с академиком А.Д. Макацария, крупнейшим специалистом в области клинической гемостазиологии

*Сегодня известно, что при COVID-19, в первую очередь, страдает свертывающая система крови. Вот почему у всех умерших от осложнений новой коронавирусной инфекции находят большое количество тромбов. Как это объяснить? Почему это заметили не сразу? Каким образом и почему это происходит? Можно ли предотвратить развитие такого осложнения? Об этом – наш разговор с А.Д. Макацария, академиком РАН, одним из крупнейших в мире специалистов по изучению нарушений свертываемости крови, создателем Школы клинической гемостазиологии, заведующим кафедрой Сеченовского университета. Александр Давидович и его ученики активно сотрудничают с университетом Сорбонны, Венским, Римским, Миланским и Тель-Авивским университетами, Технион в Хайфе. Под его руководством защищено 150 кандидатских и докторских диссертаций. Автор более 1200 научных трудов, в том числе 40 монографий.*

*– Александр Давидович, в последнее время во всем мире появляется всё больше сообщений о том, что при COVID-19 страдает свертывающая система крови. Так ли это, и если да, то чем вы объясняете этот феномен?*

– Безусловно, это так. Более того, хочу сказать, что практически нет такой инфекции (вирусной или, тем более, бактериальной), которая бы не влияла на свертывание крови. Доказательство тому – учение о сепсисе и септическом шоке как универсальной модели ДВС-синдрома – синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Степень тяжести тромботических нарушений зависит от особенностей возбудителя и организма-хозяина (иммунная система, система гемостаза, наличие сопутствующих заболеваний и т.д.).

**– Но ведь не у всех пациентов развивается сепсис и септический шок?**

– Конечно, не у всех. Поэтому очень актуальным и далеко не изученным в настоящее время является механизм патогенеза осложнений, вызванных коронавирусной инфекцией. Во многом это обусловлено особенностями вируса, а также особенностями организма человека, начиная от количества и качества рецепторов, представленных у человека и их способностью связываться с этим вирусом. Безусловно, на исходы заболевания огромное влияние оказывает коморбидность, то есть наличие сопутствующих хронических заболеваний у пациента.

**– Почему, по вашему мнению, эта особенность течения болезни проявилась не сразу?**

- Я считаю, что все это проявилось сразу, но не было адекватно оценено врачами изначально: еще не было такого количества вскрытий и широкого тестирования на гемостазиологические маркеры. Надо сказать, мы занимаемся изучением этой проблемы довольно давно, практически с самого начала эпидемии. Еще в самом начале апреля мы опубликовали работу, основанную на первых наблюдениях наших китайских коллег. Работа называлась «COVID-19 и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови». Она имела чрезвычайно широкий резонанс, поскольку уже тогда врачи начали понимать роль свертывающей системы крови в инфекционном процессе.

**– Каков механизм тромбообразования при covid-19 и отличается ли он от этого процесса при других патологиях?**

– Это очень непростой вопрос. На сегодняшний день однозначно можно утверждать – при этом вирусе с самого начала имеет место активация гемостаза, внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов. При этом повреждаются не только легкие, а блокада микроциркуляции и ее необратимый характер определяют исход заболевания. Позднее начало антикоагулянтной терапии является неблагоприятным фактором. Причем этот процесс внутрисосудистого свертывания в капиллярах легкого играет важную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), о котором все говорят. Но далеко не все с самого начала уловили связь между внутрисосудистым свертыванием крови и ОРДС.

В западной литературе даже появился термин «легочная интраваскулярная коагуляция». Практически во всех случаях имеет место активация системного воспалительного ответа. Это общебиологическая реакция, которая особенно проявляется в ответ на инфекцию, вирусные возбудители. Международные организации признали, что коронавирусная инфекция – это сепсис.

С другой стороны, международная организация по тромбозу и гемостазу в абсолютном числе случаев признала наличие ДВС-синдрома у тяжелых больных с COVID-19. Сочетание сепсиса и коагулопатии – это септический шок. Еще китайские коллеги указывали, что в 92% случаев больные умирают от септического шока. Конечно, нельзя отрицать, что наряду с вирусом причиной септического шока может быть присоединение вторичной бактериальной инфекции. У больных COVID-19 и нарушениями в системе гемостаза, как правило, имеет место гиперферритинемия, которая возникает при критических состояниях как реактант острой фазы воспаления и характеризуется цитокиновым штормом вследствие гиперактивации макрофагов и моноцитов. Вследствие этого вырабатывается большое количество ферритина – сложного белкового комплекса, выполняющего роль основного внутриклеточного депо железа у человека и животных. В данном случае это всегда белок острой фазы, маркер тяжелого воспаления, а вовсе не показатель перегрузки железом, как можно подумать на первый взгляд.

Таким образом, цитокиновый и тромботический шторм усугубляют состояние больного и определяют степень тяжести. Но есть и особенности. Возможно, при COVID-19 в первую очередь повреждается фибринолиз – часть системы гемостаза, которая обеспечивает процесс разрушения уже сформированных кровяных сгустков, тем самым, выполняя защитную функцию предотвращения закупорки кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Отсюда синдром фибринирования при меньшей частоте геморрагических осложнений. И отсюда же открывается перспектива применения тромболитиков, о чем сейчас так много говорят и пишут. А впервые предложили такую схему наши американские коллеги.

***– А ведь есть немало людей с нарушениями свертываемости крови. Сейчас, во время эпидемии, для них настали трудные времена.***

– Это так. В нашей популяции есть люди не только с явными, но и со скрытыми нарушениями гемостаза, предрасполагающими к тромбозам – генетические тромбофилии, антифосфолипидный синдром и ряд других заболеваний, сопровождающихся избыточной активацией системы гемостаза; а также люди с

высокой готовностью к супервоспалительному ответу (врожденные факторы и ряд ревматологических и иммунных заболеваний). Им сейчас важно контролировать своё состояние, а врачам не забывать об этом.

И, наконец, COVID-19 – это тромбовоспаление. Это, по сути, вирус-опосредованная модель NET-оза, которая характеризует тесную взаимосвязь таких биологических процессов, как воспаление и тромбообразование. Нейтрофилы и выделяемые ими **внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET)** играют огромную роль в развитии так называемых иммунотромбозов. Это одно из приоритетных научных направлений сегодня, которое мы сейчас вместе с учениками и в том числе зарубежными коллегами также разрабатываем.



*Академик РАН А.Д. Макацария*

***Вообще надо сказать, что открытие NET расширило горизонты в понимании биологии нейтрофилов и роли этих клеток в организме.***

***Использование организмом хозяина хроматина в сочетании с внутриклеточными белками в качестве естественного противомикробного агента имеет древнюю историю и меняет наше представление о хроматине как только о носителе генетической информации. Благодаря избыточному и неконтролируемому***

**формированию NET, нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза, или «иммунотромбоза», а также играют важную роль в процессах атеротромбоза и атеросклероза. Высвобождение NET является, как выяснилось, одной из причин тромбообразования при таких состояниях, как сепсис и рак. Наличие NET при этих заболеваниях и состояниях дает возможность использовать их или отдельные компоненты в качестве потенциальных биомаркеров. NET и их компоненты могут быть привлекательны в качестве терапевтических мишеней. Дальнейшие исследования нейтрофилов и NET необходимы для разработки новых подходов к диагностике и лечению воспалительных и тромботических состояний.**

**– Размышляя о высокой летальности у пациентов, которым пришлось применить ИВЛ, вы констатируете, что мы, возможно, пошли не тем путем. А какой путь может оказаться более верным?**

– Да, я имел в виду, что при оценке вентиляционно-перфузионных нарушений при COVID-19 превалируют перфузионные нарушения, нарушения микроциркуляции, а это значит, что главная терапевтическая мишень – восстановление нормальной перфузии тканей, то есть противотромботическая терапия, а возможно, даже и фибринолитическая. **Механическая вентиляция не может решить вопрос перфузионных нарушений.**

**– Видите ли вы, что в связи с эпидемией стали более частыми проблемы тромбообразования в акушерско-гинекологической практике?**

– Случилось так, что во многом и благодаря нашим стараниям (лекциям и публикациям), большинство акушеров сегодня осведомлены о том, что беременность – это состояние так называемой физиологической гиперкоагуляции, и этим пациенткам нередко назначаются антикоагулянты во время беременности. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования для вынесения суждения о частоте тромбозов у беременных с COVID-19.

Вообще надо сказать, что большинство осложнений беременности либо обусловлены, либо сочетаются с высоким тромбогенным потенциалом. Генетические факторы свертывания крови, особенно антифосфолипидный синдром, являются факторами риска огромного количества осложнений беременности – это и внутриутробные гибели плода, и неудачи ЭКО, и задержка внутриутробного развития плода, и преждевременная отслойка плаценты, что приводит к тяжелым тромбеморрагическим осложнениям, это, наконец, тромбозы и тромбоемболии. Поэтому, конечно, можно ожидать, что в условиях COVID-19 эти осложнения могут представлять собой еще большую опасность. Ведь вирус может быть фактором, активирующим факторы свертываемости крови. Конечно, тут нужны обобщающие исследования, но уже сейчас наши отдельные наблюдения говорят о том, что риск таких осложнений возрастает.

***– Являются ли, на ваш взгляд, одним из проявлений этой проблемы случаи тяжелого течения covid-19 в педиатрии (состояния, похожие на синдром Кавасаки)?***

– Глава ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус призвал врачей всех стран обратить особое внимание на сообщения о том, что у некоторых детей, заразившихся коронавирусом, проявляются симптомы, схожие с еще одним заболеванием — синдромом Кавасаки (мультисистемным воспалительным синдромом). Действительно, в сообщениях из Европы и Северной Америки говорилось, что некоторое число детей поступало в отделения интенсивной терапии с мультисистемным воспалительным состоянием, с некоторыми симптомами, похожими на синдром Кавасаки и синдром токсического шока.

Синдром Кавасаки был впервые описан в 1967 году японским педиатром по имени Томисаку Кавасаки. Он обычно поражает детей до пяти лет. При этом синдроме у пациента начинается воспаление кровеносных сосудов (васкулит) и лихорадка. Болезнь Кавасаки имеет четко выраженный набор симптомов, включая постоянно высокую температуру, покраснение глаз и области вокруг рта, сыпь на теле и покраснение и отек ног и рук.

13 мая нынешнего года в авторитетном медицинском издании The Lancet было опубликовано исследование итальянских врачей, которые сообщили, что в провинции Бергамо, одной из наиболее пострадавших от эпидемии коронавируса, была зафиксирована вспышка синдрома Кавасаки или схожего с ним синдрома.

Важно, что в большинстве случаев дети также имели положительный результат теста на антитела к КОВИД-19, предполагая, что синдром последовал за вирусной инфекцией.

Болезнь Kawasaki имеет тенденцию проявляться в группах генетически похожих детей и может выглядеть немного по-разному в зависимости от генетики, лежащей в основе группы. Это говорит о том, что различные триггеры могут вызывать воспалительную реакцию у детей с определенной генетической предрасположенностью.

Вполне возможно, что атипичная пневмония SARS-COV-2, вызванная вирусом COVID-19, является одним из таких триггеров. Это важный вопрос, требующий пристального изучения.

***– Александр Давидович, как вы думаете, почему у всех COVID-19 проявляется по-разному?***

– Тут очень важна проблема факторов риска. Всё дело в том, что, помимо видимых болезней типа сахарного диабета или гипертонии, существуют болезни невидимые, о которых мы зачастую даже не подозреваем. В последние годы большое распространение получило учение о генетической тромбофилии. Во всем мире это примерно до 20 процентов людей, которые являются носителями той или иной формы генетической тромбофилии. С этим можно жить сто лет, но если возникает инфекция, травма, делается операция – больной может погибнуть от тромбоэмболии, даже если операция выполнена на высочайшем техническом уровне. Причиной тому – скрытая генетическая тромбофилия – мутация, которая делает её носителя подверженным высокому риску тромбообразования.

Одна из форм тромбофилии – так называемая гипергомоцистеинемия, которая может быть как приобретенной так и генетически обусловленной, также может быть важным фактором тромбозов, инфарктов, инсультов. А сейчас есть данные о том, что гипергомоцистеинемия усугубляется и при SARS-CoV2 инфекции. Соответственно, в группу риска входят все те, у кого повышен уровень гомоцистеина в крови, но человек может не знать об этом. Поэтому мы сейчас начали масштабное исследование по выявлению этих групп риска, выделению различных форм тромбофилии у больных с COVID-19. Наша цель – узнать, входят ли эти люди в группы риска по развитию тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции.

Высокая контагиозность вируса и большое количество заболевших поневоле «позволяет» вирусу выявить людей с изначальной явной или скрытой предрасположенностью к тромбозам. Это пациенты не только с генетической тромбофилией или антифосфолипидным синдромом, но и с сахарным диабетом, ожирением, ревматическими болезнями и другими патологическими состояниями, ассоциированными с повышенным свертыванием и/или воспалением.

**– Какие методы профилактики и лечения covid-19 вы считаете перспективными?**

– Помимо уже названных, это противовирусная терапия, терапия специфическими иммуноглобулинами, противотромботическая терапия и лечение, направленное на снижение воспаления (так называемые антицитокиновые препараты). Многое нам предстоит ещё понять об этом новом для нас заболевании, но постепенно мы движемся в сторону лучшего объяснения многих его механизмов. Вы знаете, я всегда много работал, но, пожалуй, никогда ещё я не был так занят исследовательской и практической работой, как сейчас. Уверен, что она даст свои важные результаты.

***Беседу вела Наталия Лескова.***

Источник: [Medbook](#)