

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14393632>

Omonov A.A., Axmedova S.N. Mamatova M.N.

Ташкентская медицинская академия

Легкие активно участвуют в процессах коагуляции и фибринолиза. В частности, легочная ткань является богатым источником факторов свертывающей и противосвёртывающей систем крови. В легких синтезируются тромбопластин, гепарин, тканевой активатор плазминогена, простациклины, тромбоксан А2 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. Следовательно, взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов играют важную роль в привлечении нейтрофилов в легкие во время повреждения легких и ОРДС.

Ключевые слова

Легкие, респираторная функция, кровь коагуляции и фибринолиза, бронхоальвеолярный тромбин, гомеостаз

Легкие выполняют не только дыхательную функцию, но и участвуют в поддержании гомеостаза в организме. Помимо дыхательной функции легких, она включает в себя следующие задачи: защитную (90% загрязнителей воздуха нейтрализуется в легких - слизистой оболочкой легких, иммуноглобулинами и альвеолярными макрофагами), фильтрационную (очистку крови от механических примесей), фибринолитическую и антикоагуляционную (поддержание гомеостаза), участие в липидном обмене (липолиз жиров крови), синтезе поверхностно-активных веществ, поддержании водного баланса (выведение до 500 мл воды в сутки посредством выдоха), синтезе гормонов и медиаторов (метаболизм серотонина, гистамина, ангиотензина, ацетилхолина, норадреналина), при детоксикации (детоксикация ксенобиотиков), гемодинамике (кровохранилище, шунт между правой и левой половиной сердца), терморегуляции, всасывании (ингаляционный путь введения препарата), секреторная функция (выделение серозного слизистого секрета) и другие. Синтетическая функция активирует

синтез гепарина, а также фосфолипиды, ангиотензин-1, простагландины и тромбоксаны входящих в состав сурфактанта, который является частью поверхностно-активного вещества.

В микроциркуляционный поток легкие осуществляют метаболизм кининов, ангиотензина-1, простагландинов, серотонина, катехоламинов, а также включается ферментативная функция по скорости кровотока в зависимости от этой функции. Венозная кровь, проходя через легкие в виде единиц микроциркуляторного потока, инактивирует 80% брадикинина, 60-98% серотонина, 40% норадреналина, значительное количество ацетилхолина, до 60% эндо- и экзогенного калликреина, защищает организм от эндогенной интоксикации и вазоактивных веществ. Следовательно, адреналин, дофамин и изопротеренол не изменяются, поскольку защищают организм от эндогенной интоксикации.

Легкие принимают активное участие в процессах свертывания и фибринолиза. В частности, легочная ткань является богатым источником факторов для свертывающей и противосвертывающей систем крови. В легких синтезируются тромбопластин, гепарин, тканевые активаторы плазминогена простациклины, тромбоксан A₂ и др., в легких происходит фибринолиз с образованием продуктов деградации фибрина (ПДФ).

Из легочного кровотока выводится не только фибрин, но и способны отделяться его избыточные продукты диссоциированного внутрисосудистого свертывания, хаотичной коагулопатии, тромбогеморрагического синдрома (синдром ТИКИКТС).

Последствиями перегрузки или нарушения этой функции могут быть тромбоэмболические осложнения легочной артерии и это может приводить к избыточному образованию продуктов деградации фибрина (ПДФ) и повреждению альвеолярной саркомы мягких тканей в легких (в результате АСМТ), в результате развивается инфильтративное воспаление, газодиффузионные нарушения [1].

При различных заболеваниях легких нарушается не только дыхательная функция легкого, но и его недыхательные функции, в частности, роль легкого в поддержании гомеостаза. Ярким подтверждением этого является пандемия COVID-19, которая проявилась не только острым респираторным дистресс-синдромом, интерстициальной пневмонией, но и развитием гиперкоагуляционного васкулита с поражением эндотелия сосудов. Ведущая роль в патогенезе этих процессов обусловлена снижением соответствующего

иммунитета, повреждением клеток органов и тканей и развитием системной воспалительной реакции [2].

В альвеолах поврежденного легкого макрофаги активируются и интенсивно синтезируют такие цитокины, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), последние индуцируют синтез ИЛ-6, ИЛ-8 и хемотаксического агента моноцитов. [3].

По мнению авторов, такое системное повреждение эндотелия сосудов увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и фиброза легких. . Таким образом, основными клетками, ответственными за развитие фиброзного ремоделирования легкого, являются миофибробласты и их предшественники [4]. Они осуществляются за счет продукции большого количества медиаторов воспаления: цитокинов, хемокинов, фиброгенных факторов, белков свертывания крови, оксидантов и регуляторов апоптоза [5]. Они определяют изменения гемостатических показателей легких. Действительно, на ранних стадиях заболевания морфологические исследования легких показали наличие обширного некроза пневмоцитов, набухания эндотелиальных клеток, расширения межклеточного пространства, образования гиалиновых мембран из фибрина в альвеолярных каналах и воздушных пространствах. На поздних стадиях определяют массивную инфильтрацию нейтрофилов и образование фибриновых тромбов в легочных артериях и альвеолярных капиллярах [6].

В таких условиях происходит сдвиг альвеолярного гемостатического баланса, который проявляется увеличением прокоагулянтной активности, бронхоальвеолярного содержимого на фоне значительного снижения фибринолитической активности за счет высокой концентрации ингибиторов фибринолиза в легких [6,7,8]. Цитокины являются основными связующими факторами между изменениями воспаления, свертывания крови и фибринолиза. В экспериментах установлено, что изменения эндотоксина при бронхоальвеолярном свертывании и фибринолизе опосредованы цитокинами [9]. Введение моноклональных антител против интерлейкина-6 (ИЛ-6) полностью устраняло активацию образования бронхоальвеолярного тромбина, вызванную эндотоксинами, что указывает на зависимость активации бронхоальвеолярного свертывания крови от ИЛ-6.

Следует отметить, что активация коагуляции при воспалении легких представляет собой физиологический процесс, предполагающий воспалительную активность или даже инфицирование места повреждения. Однако коагулопатия, вызванная воспалением легких, может усугубить

повреждение легких и, таким образом, привести к прогрессированию заболевания. По данным литературы, нарушение регуляции NF-κB (транскрипционный фактор NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) в результате прямой стимуляции активации тканевого фактора (ТО) и воспаление вызывают аутоиммунные заболевания [10]. С другой стороны, коагуляция бронхоальвеолярного воспаления может оказать на себя негативное воздействие. В частности, коагуляция приводит к образованию протеаз, их взаимодействию со специфическими клеточными рецепторами и активации внутриклеточных сигнальных путей [11].

Образующийся ТФ-FVIIa (ТФ связывается с FVII и образует комплекс ТФ/FVIIa. Этот комплекс активирует FX и FIX локально на поверхности клеток, несущих ТФ) непосредственно активирует воспалительный процесс или опосредованно посредством фактора-Ха (О-Ха), увеличивает образование тромбина и фибрина. При этом увеличивается продукция хемокинов и фактора роста эндотелия сосудов, что приводит к изменению проницаемости сосудов [12].

Следует отметить, что тромбин и тромбоксан A₂, синтезируемые в легочной ткани, активируют тромбоциты, что приводит к широкому спектру клеточных реакций, способствующих развитию повреждения легких [13]. Поэтому взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов важно при повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), а также при респираторном дистресс-синдроме взрослых (ОРДС) (разновидность дыхательной недостаточности. Нейтрофилы при ОРДС играют важную роль в рекрутировании легких). Физиологическая роль фибрина заключается в регуляции воспалительной реакции, восстановлении структуры и функции поврежденных тканей. Однако его значительное накопление оказывает прямое противовоспалительное действие на легкие. По данным литературы, связывание фибрина с моноцитами активирует фактор транскрипции и активирующий белок-1, который регулирует продукцию цитокинов [14], а взаимодействие фибрина с моноцитами, фибробластами стимулирует миграцию клеток, усиливает воспалительную реакцию и вызывает легочный фиброз. [1].

Исследования ряда авторов показали, что фибрин непосредственно нарушает функцию легких, инактивирует сурфактант и снижает эластичность легких, а также вызывает ателектаз [15]. Активация коагуляции в легких начинается с увеличения ТФ, который постоянно и обильно

присутствует в легких [16]. Источниками тканевого фактора также становятся провоспалительные цитокины и активированные макрофаги [17]. Повышенное повреждение легочной ткани приводит к альвеолярной активации тромбина и фактора свертывания крови VII (FVII) [18]. Генерация тромбина, индуцированная ТФ, слабо контролируется физиологическими антикоагулянтными механизмами в легких, поскольку в легких синтезируется мало белка С. Это физиологический антикоагулянт, его активная форма способна связываться с белком С и высвобождать факторы свертывания крови Va и VIIIa. Активированный протеин С не только повышает физиологическую антитромботическую активность крови, но также обладает выраженной противовоспалительной и антиапоптотической активностью [19]. Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) на фоне поражения легких (первичное поражение 2 и более периферических эндокринных желез аутоиммунным процессом, обычно приводящее к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями) производственные мощности значительно снижаются С другой стороны, активированный нейтрофил может интенсивно разлагаться, обнаруживая его дефицит под действием эластазы. [20,22,23,].

Другим важным механизмом снижения С-белка является повышение уровня растворимого тромбомодулина. В норме он располагается в мембране эндотелиальных клеток, захватывает циркулирующий в крови тромбин и связывает его, тем самым ускоряя активацию белка С. В то же время в норме количество антитромбина в легких низкое, а его увеличение при воспалении приводит к еще большему дефициту [7].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (ПАИ-1). Полиморфизм связан с наличием участка ДНК, содержащего 4G или 5G в промоторной области гена ПАИ-1), который, как известно, является ингибитором урокиназы активатора плазминогена, которая расщепляет плазминоген до плазмина. В результате он участвует в расщеплении внеклеточного матрикса вместе с матриксными металлопротеиназами. У больных пневмонией отмечена высокая концентрация ПАИ-1 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЮ) (Бронхоальвеолярный лаваж (БАЖ)) что приводит к угнетению, повышению фибринолитической активности, несмотря на увеличение продукции бронхоальвеолярного фибрина [1].

Анализ (ВАУ) у пациентов с пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) показывает активацию коагуляции и торможение фибринолиза, которые связаны с тяжестью воспаления [21,24].

Повышенные уровни ПАИ-1 также связаны с более высокой смертностью у пациентов с ОРДС [7].

Таким образом, отложение фибрина при воспалительных заболеваниях легких характерно для повреждения легких по разным причинам, включая ОРДС при COVID-19 и, возможно, повреждение легких, вторичное по отношению к системному воспалению. TF-FVIIa-опосредованная активация свертывания крови недостаточно противодействует местным природным ингибиторам свертывания крови и одновременному подавлению фибринолиза, что приводит к аномальному состоянию обмена фибрина. Поражение легких может усугубляться различными механизмами, такими как взаимодействие протеаз со специфическими клетками, рецепторами, а также прямая активация TF-FVIIa, FXa, тромбина и фибрина и опосредованно это приводит к массовому поступлению биологически активных веществ в легкие. В артериальный кровоток попадают вещества, активированные факторы свертывания крови, продукты свертывания и фибринолиза, микротромбы и клеточные агрегаты. При этом весь процесс стимулирует иммунореактивный ответ организма («цитокиновая» буря, активирующая макрофаги, тромбоциты и эндотелиальные клетки) происходит генерализация, процесс наблюдается с развитием полиорганной недостаточности в результате системной воспалительной реакции. В терапии, с учетом применения вышеуказанного антикоагулянта, помимо оказания противовоспалительного действия, он может быть одной из терапевтических мишеней при коронавирусной инфекции. Проблема в этой ситуации состоит в том, что было бы целесообразно изучить влияние антикоагулянтных вмешательств на клинически значимые кардиореспираторные параметры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Thromb Haemost. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acuterespiratory 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.

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. 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.

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/Shاون R. Coughlin // *Nature* 407, 258–2 13. Alexander Zarbock¹, Kai Singbartl, Klaus Ley Complete reversal of acidinduced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation *The Journal of Clinical Investigation* 2006 Dec;116(12): 3211-. doi:10.1172/JCI29499. 64 (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 Zarbock¹, Kai Singbartl, Klaus Ley Complete reversal of acidinduced 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.

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

16. Involvement of the lungs in the hemostatic system and its disorders in acute respiratory diseases./Tursunov D.X., Omonov A.A., Mo'yudinov O. X.// Научный Импульс Международный научный журнал № 7 (100), часть 2 «Новости образования: исследование в XXI веке» .(2023);251-256 bet.

17. 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.

18. Tursunov, D., & Akbarkhodjaeva, Z. (2017). Risk factors of developing transient ischemic attack. *Journal of the neurological sciences*, 381, 1115.

19. Tursunov, D., & Akbarkhodjaeva, Z. (2017). Epidemiological condition of stroke in the world. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 1115.

20. Akbarkhodjaeva, Z. A., & Tursunov, J. (2017). Prevalence of stroke in the world. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 26(4), 913-914.

21. Tursunov, D. (2018). Assessment of L-Dopa induced dyskinesia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 46, e45.

22. Diagnostic features of hypercoagulation syndrome in type 2 diabetes: clinical lab insights. / A.A.Omonov.//International Multidisciplinary Research in Academic Science (IMRAS).//Volume.6, Issue: 07,November(2023) // 540-541 <https://doi.org/10.5281/zenodo.10265201>.

23. O'pkaning o'tkir resperator kasalliklarida gemostaz tizimini buzilishi. ./ Ergashov A.T., Muxamedova N.H., Omonov A.A., Tojimurodov X.A.// Eurasian journal of medical and natural sciences, Volume 3 Issue 11, November 2023.123-129 bet. <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10183570>

24. 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-2021-3-27-46.18. Local activation of

coagulation and inhibition of fibrinolysis in the lung during ventilator associated pneumonia/ M.J.Schultz¹, 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.

25. Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection /John H Griffin¹, Berislav V Zlokovic³,Laurent O Mosnier ¹// Epub 2018 Jul 12;132(2):159-169.doi:10.1182/blood-2018-02-769026.

26. Активированный протеин С ослабляет легочную коагулопатию у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом/ АД Корнет¹, 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. 21. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / Meaghan E.Colling¹ and Yogendra Kanthi² // *Vasc Med*. 2020 10; 25(5):471-478 // doi:10.1177/1358863X20932640.