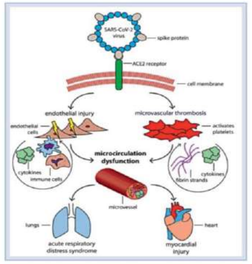
ФГБУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра патологической физиологии

Воздействие SARS-COV-2 на эндотелий сосудов и микроциркуляцию. Патогенетические подходы к терапии.

Бояркина Софья Сергеевна 323 группа лечебный факультет
Шабаева Евгения Игоревна 302 группа лечебный факультет
Довыденко Марина Владимировна 403группа фармацевтический факультет
Научный руководитель: заведующая кафедрой патологической физиологии, к.м.н., доцент
Халепо Ольга Владиславовна

Цель: выявить вклад поражения эндотелия в патогенезе SARS-COV-2.



Патофизиологические механизмы, лежащие в основе осложнений связанных с COVID-19
ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент 2.
(Gąsecka A, Filipiak K.J, Jaguszewski M.J., 2020)

Введение. Исходная степень эндотелиальной дисфункции вследствие других повреждающих факторов может определять тяжесть поражения тех или иных органов при инфицировании SARS-COV-2. Патогенез поражения тканей, в первую очередь легочной, связан с влиянием короновирусной инфекции на сосудистый эндотелий. Вызванный эндотелит приводит к поражению различных органов и систем с активацией цитокинового шторма. В связи с этим особый интерес представляет изучение механизмов поражения различных тканей за счёт нарушения функций эндотелия и изменения реологических свойств крови, поражения системы гемостаза.

Патогенез. Входными воротами для короновирусной инфекции является экспрессируемый ангиотензинпревращающий фермент (АПФ2) на поверхности легочных клеток, эндотелиоциты внутренней оболочки, гладкие миоциты средней оболочки сосудов и перициты. SARS-COV-2 способен при проникновении в организм связываться с базигином, дипептидпептидазой 4 (ДПП4), но основным лигандом является АПФ2. Он предотвращает чрезмерную вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином-2 (АТ-2), и способен превращать АТ-1 и АТ-2 в вещества, обладающие действиями, противоположными АПФ2. При проникновении вируса посредством высокой концентрации АПФ2 на поверхности клеток происходит повышение АТ-2, который будет воздействовать на рецепторы 1 типа, расположенные в эндотелии сосудов, обладающих высокой тропностью. Также повреждение будет зависеть от травмирования клеток или от их предрасположенности к поражению.

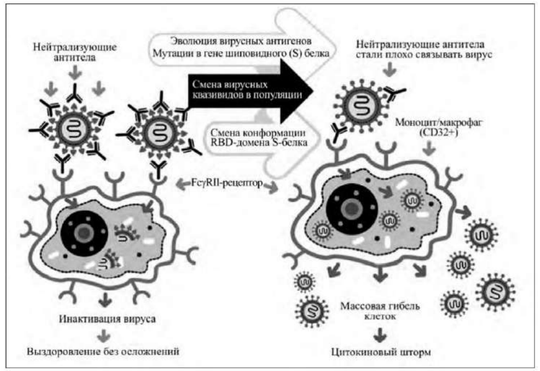


Рис. 2. ***Схема антителозависимого усиления иммунного ответа для коронавируса SARS-CoV [36].***
Примечание. Слева представлен сценарий «правильного» иммунного ответа на коронавирус: нейтрализующие антитела способствуют элиминации вируса из организма. Справа – сценарий «иммунопатологии», возникающей при изменении антигенных детерминант S-белка коронавируса.

Цитокиновый шторм представляет собой активацию каскада цитокинов из-за нерегулируемого иммунного ответа на различные триггеры, приводящего к повреждению тканей. Эти триггеры вызывают дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типа, что приводит к гипервоспалительной реакции, которая вызывает поражение многих органов у пациентов с короновирусной инфекции. Наиболее важными провоспалительными цитокинами врожденного иммунного ответа являются IL-1, TNF-α и IL-6. Этот всплеск приводит к притоку разных иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и Т-клетки, из кровообращения в место инвазии, что оказывает разрушительное воздействие на ткани и органы человека в результате дестабилизации эндотелиальных клеток, повреждения сосудистого барьера, капилляров, диффузного альвеолярного повреждения, полиорганной недостаточности. Нейтрофилы под действием SARS-COV-2 активируются и секретируют в окружающую среду ферменты, активные формы кислорода и оксид азота, которые оказывают повреждающее действие на эндотелий и развитию эндотелита. В итоге возрастает проницаемость стенок сосудов и возрастает воспалительный процесс, вызванный активностью вируса, что приведет к снижению тонуса сосудов.

Микроциркуляция. Следствием эндотелита является расстройство микроциркуляторного русла. Увеличивается количество микроагрегатов, снижение скорости линейного кровотока на фоне стабильной гемодинамики, уменьшение прироста капиллярного кровотока и отсутствие постокклюзионной гиперемии при окклюзионной пробе и изменение толщины переваскулярной зоны. Кроме того, выявлено изменение конфигурации капиллярных петель. Одним из последствий нарушения микроциркуляции является тромбообразование.

Патогенетическая терапия Согласно клиническим рекомендациям министерства здравоохранения РФ версии 16 (18.08.2022) лечение короновирусной инфекции рекомендовано начинать с препаратов, блокирующих ИЛ-6- тоцилизумаб и сарилумаб. Отсутствие данных препаратов предрасполагает применение глюкокортикостероидов (ГКС), однако такая терапия затрудняет выход вируса из организма. При среднетяжелых формах пневмоний с целью подавления гипервоспаления рассматривают назначение препарата барицитиниб в качестве дополнительной терапии. Чрезмерная активность цитокинового шторма приводит к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), который сопряжен с высоким риском венозной тромбоэмболии и летальных исходов. В связи с этим прибегают к использованию низкомолекулярных гепаринов (НМГ), основным действием которых является ликвидация микротромбозов. Это способствует переводу патологического воспаления в эффективный иммунный ответ, таким образом, обеспечивая адъювантный эффект для противовоспалительной терапии. Также применяются антиковидная плазма и высокоочищенный иммуноглобулин человека особыми критериями которых является наличие IgG к SARS-CoV-2.

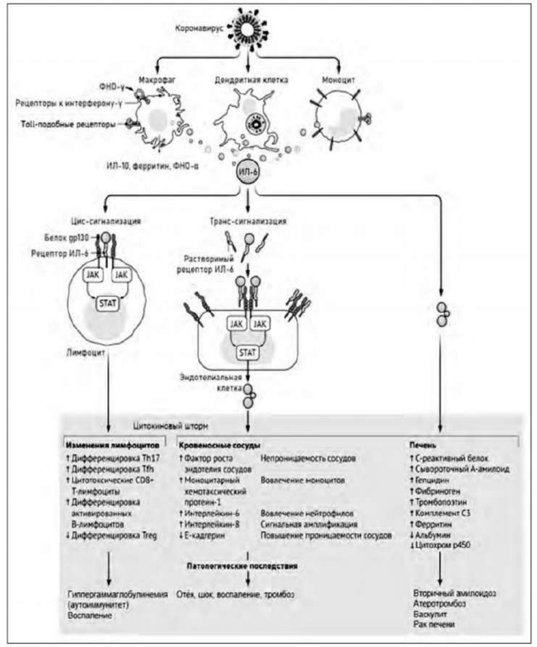


Рис. 1. **Пути передачи сигналов IL-6 и патологические последствия (на основании данных литературы) [26–28].**
Примечание. JAK – janus-kinase; STAT – signal transducer and activator of transcription.

Вывод. Эндотелит является основным звеном патогенеза и основное лечение SARS-COV-2 должно быть направлено на его устранение. На данный момент кафедра патологической физиологии вплотную подошла к решению данного вопроса.

Список литературы

1.«ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА COVID-19 (обзор литературы)» И. С. Симутис, О. В. Николаева, Д. С. Салыгина, М. С. Данилов, А. С. Коротаев, Н. Ю. Семиголовский - НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» – научный междисциплинарный рецензируемый журнал Федерального медико-биологического агентства, № 3 (35) 2022 г, 58 стр – 39-40 стр.
2. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы) Е.В. Ройтман
3. «COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы)», Н. Н. ПЕТРИЩЕВ, О. В. ХАЛЕПО, Ю. А. ВАВИЛЕНКОВА, Т. Д. ВЛАСОВ - Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2020; 19(3): 90–98стр.
4. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022)"