

## Микрососудистый обструктивный тромбо-воспалительный синдром легких при COVID-19 (MicroCLOTS): атипичный острый респираторный дистресс синдром рабочая гипотеза

### POINT OF VIEW

Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis

(перевод Горячева А.С.)

Crit Care Resusc. 2020 Apr 15. [Epub ahead of print] PMID: 32294809

Fabio Ciceri, Luigi Beretta, Anna Mara Scandroglio, Sergio Colombo, Giovanni Landoni, Annalisa Ruggeri, Jacopo Peccatori, Armando D'Angelo, Francesco De Cobelli, Patrizia Rovere-Querini, Moreno Tresoldi, Lorenzo Dagna and Alberto Zangrillo

### ABSTRACT

Мы предлагаем использовать в качестве нового названия для тяжелой легочной коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) термин «Micro CLOTS» (*расшифровка аббревиатуры: microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome*) (*перевод: микрососудистый COVID-19, сосудистый обструктивный тромбо-воспалительный синдром легких*). Мы предполагаем, что у предрасположенных людей вслед за вирусным повреждением альвеол следует воспалительная реакция и микрососудистый тромбоз легких. Этот прогрессирующий эндотелиальный тромбо-воспалительный синдром может также распространяться на микрососудистое русло мозга и других жизненно важных органов, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти. Будущие шаги в понимании болезни и в определении методов лечения могут опираться на это определение и предположенную последовательность событий.

---

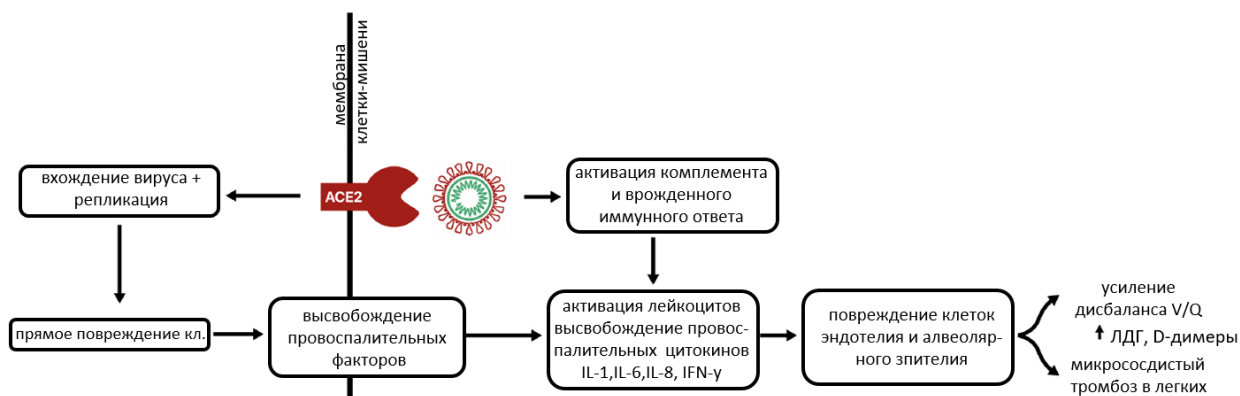
Тяжелый острый респираторный синдром вызванный коронавирусом-2 (SARSCoV-2) представляет собой чрезвычайную пандемию больших масштабов [1]. Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 часто соответствует критериям острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), с прогрессирующей тяжестью, в конечном итоге приводящей к быстрому летальному исходу [1-3]. Патофизиология ОРДС в тяжелых случаях инфекции SARS-CoV-2 объясняется гипериммунной реакцией организма-хозяина [3]. С ранних описаний выяснилось, что прогрессирующее ухудшение функции легких у пациентов, инфицированных SARSCoV-2 усиливается иммунным ответом хозяина. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через рецептор ангиотензин-превращающего фермента-2 на поверхности клетки (ACE-2; АПФ-2), который экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток легких и энтероцитов тонкого кишечника. Рецептор ACE-2 также присутствует в артериальных и венозных эндотелиальных клетках и в артериальных гладкомышечных клетках многих органов [5]. Репликация вируса вызывает прямое клеточное повреждение и высвобождение провоспалительных факторов из гибнущих клеток [6]. В дополнение к этому прямому эффекту вирусные частицы могут активировать врожденные иммунные ответы хозяина через различные механизмы, таких как, активация альвеолярных макрофагов и каскада комплемента через лектиновый путь (lectin pathway). Кроме того, локально сформированные иммунные комплексы могут играть роль в дальнейшей активации системы комплемента и в усилении воспалительного ответа, что подтверждается недавним обнаружением большого количества активированных плазматических клеток в бронхоальвеолярном лаваже у

пациента с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19 [7]. Активация каскада комплемента не только непосредственно вызывает повреждение эндотелия, но и дополнительно привлекает лейкоциты через образование C3a\* и C5a\*, ответственных за массивное локальное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8 и интерферон-γ.[8]

\*[Анафилатоксины C3a и C5a представляют собой цитокиноподобные полипептиды, генерируемые во время активации системы комплемента (C) и высвобождаемые в месте воспаления.]

В рамках этого массивного иммунного ответа хозяина лимфоциты, альвеолярные макрофаги, моноциты и нейтрофилы реализуют свои провоспалительные ответы, вызывая дополнительное повреждение тканей и массивное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов, и вызывая микрососудистый тромбоз. [9,10] Функциональные последствия этого специфического ОРДС включает прогрессирующее усиление вентиляционно/перфузионного дисбаланса и утрату рефлекса гипоксической вазоконстрикции с выраженным компонентом микрососудистого тромбоза легких, что подтверждается повышением уровня лактатдегидрогеназы и D-димера [11]. На поздних стадиях ОРДС прогрессирование повреждение эндотелия при микрососудистом тромбозе может не только локально распространяться в легких, но и распространять системную воспалительную реакцию, вовлекающую микрососудистое русло почек, головного мозга и других жизненно важных органов [12]. С момента начала пандемии в Италии наша больница подверглась глубокой реорганизации вследствие чрезвычайной ситуации, и в нашу клинику поступило более 700 пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, требующей оксигенотерапии, в том числе более 100 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [13]. Наш опыт лечения этих пациентов в сочетании с обширной междисциплинарной информацией, позволяет представить механизм повреждения легких, в первую очередь объясняемый эндотелиальным повреждением альвеолярных капилляров, приводящим к прогрессирующему эндотелиальному легочному синдрому с микрососудистым тромбозом, и предлагаем термин «MicroCLOTS» (*расшифровка аббревиатуры: microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome*) (*перевод: микрососудистый COVID-19, сосудистый обструктивный тромбо-воспалительный синдром легких*). (рис. 1).

Рисунок 1 схема патофизиологии Micro CLOTS



ACE2 = angiotensin-converting enzyme 2; IFN = interferon; IL = interleukin; V/Q = ventilation/perfusion.

## Литература:

- 1 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) . (viewed Apr 2020).
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 3 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
- 4 Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *BMJ* 2020; doi: 10.1101/2020.04.01.20047381; [Preprint, 10 April 2020].
- 5 Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-7.
- 6 Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev* 2017; 280: 41-56
- 7 Giani M, Seminati D, Lucchini A, et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J Thorac Oncol* 2020; 10.1016/j.jtho.2020.03.008. [Epub ahead of print]
- 8 Monteleone G, Sarzi-Puttini P C, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol* 2020; doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092- 8. [Epub ahead of print]
- 9 Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of nextgeneration complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 707-29.
- 10 Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377: 562-72.
- 11 Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. [Epub ahead of print]
- 12 Tan CW, Low JGH, Wong WH, et al. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol* 2020; doi 10.1002/ajh.25822. [Epub ahead of print]
- 13 Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, et al. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc* 2020. [Epub ahead of print]

## **Author details**

Fabio Ciceri<sup>1,2</sup>

Luigi Beretta<sup>2,3</sup>

Anna Mara Scandroglio<sup>2,3</sup>

Sergio Colombo<sup>2,3</sup>

Giovanni Landoni<sup>\*,2,3</sup>

Annalisa Ruggeri<sup>1</sup>

Jacopo Peccatori<sup>1</sup>

Armando D'Angelo<sup>4</sup>

Francesco De Cobelli<sup>2,5</sup>

Patrizia Rovere-Querini<sup>2,6</sup>

Moreno Tresoldi<sup>7</sup>

Lorenzo Dagna<sup>2,8</sup>

Alberto Zangrillo<sup>2,3</sup>

1 Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

2 Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy.

3 Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

4 Coagulation Service and Thrombosis Research Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

5 Department of Radiology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

6 Department of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

7 Unit of General Medicine and Advanced Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

8 Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.

\* Corresponding author.

Correspondence: landoni.giovanni@hsr.it