

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.09.2020
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-184-191

Тромбоциты при COVID-19: «случайные прохожие» или соучастники?

О.И. Ан^{1, 2}, А.А. Мартыанов²⁻⁵, М.Г. Степанян^{2, 4}, А.Е. Болдова^{2, 4}, С.А. Румянцев⁶, М.А. Пантелеев²⁻⁴, Ф.И. Атауллаханов²⁻⁴, А.Г. Румянцев³, А.Н. Свешникова¹⁻⁴

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

⁵ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва

⁶ФГБУЗ Больница Российской академии наук (г. Троицк), Москва, Троицк

Контактная информация:
Анастасия Никитична Свешникова,
заведующая лабораторией
внутриклеточной сигнализации
и системной биологии ФГБУН «Центр
теоретических проблем физико-
химической фармакологии» РАН
Адрес: 109029, Москва,
ул. Средняя Калитниковская, 30
E-mail: a.sveshnikova@physics.msu.ru

Одной из наиболее опасных особенностей новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, является склонность системы гемостаза больных к избыточному тромбообразованию. Среди возможных причин данной патологии выделяют как активацию эндотелиоцитов сосудов, приводящую к выставлению тканевого фактора этими клетками, так и активацию плазменного звена гемостаза. Кроме того, показано, что при SARS-CoV-2 наблюдается значительное изменение функциональных ответов тромбоцитов на активацию, которое, однако, не сопровождается значительной тромбоцитопенией. Механизм влияния на функциональность и количество тромбоцитов представляется достаточно противоречивым. С одной стороны, существуют предположения, что тромбоциты могут выступать непосредственным «контейнером» для вируса, распространяя по организму. С другой стороны, наличие вирусной РНК в тромбоцитах было продемонстрировано только в одном исследовании, тогда как другие авторы получили обратный результат. Еще одним механизмом непосредственного воздействия вируса на тромбоциты является его проникновение в мегакариоциты и последующее нарушение тромбоцитопоэза. Тем не менее в 3 из 4 опубликованных на настоящий момент работ показано, что тромбоциты пациентов с SARS-CoV-2 находятся в активированном состоянии (так называемая подактивация тромбоцитов). Это явление может быть вызвано как прямым влиянием вируса, так и влиянием на функции тромбоцитов идущего в легких процесса. В настоящем обзоре мы рассматриваем существующие данные и возможные причины изменения функциональности тромбоцитов, наблюдаемого у пациентов с SARS-CoV-2.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоцитопения, SARS-CoV-2, COVID-19, вирусная инфекция, нарушение функции тромбоцитов, тромбовоспаление

Ан О.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 184–191.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-184-191

Platelets in COVID-19: “innocent by-standers” or active participants?

O.I. An^{1, 2}, A.A. Martyanov²⁻⁵, M.G. Stepanyan^{2, 4}, A.E. Boldova^{2, 4}, S.A. Rumyantsev⁶, M.A. Panteleev²⁻⁴, F.I. Ataulakhanov²⁻⁴, A.G. Rumyantsev³, A.N. Sveshnikova¹⁻⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, RAS, Moscow

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁵N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow

⁶Hospital of the Russian Academy of Sciences (Troitsk), Moscow, Troitsk

One of the most dangerous features of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is the tendency of the hemostasis system of patients to excessive thrombus formation. Among the possible causes of this pathology, both the activation of vascular endothelial cells, leading to the exposure of tissue factor by these cells, and direct activation of the plasma hemostasis were named. Besides, there is a significant change in platelet responses to activation, which is not accompanied by significant thrombocytopenia. The mechanism of platelet dysfunction is rather controversial. On the one hand, there are suggestions that platelets can act as a direct “container” for the virus, thus spreading it throughout the body. On the other hand, the presence of viral RNA in platelets has been demonstrated in only one study, while other authors have obtained the opposite result. Another mechanism of the virus’s direct effect on platelets is the penetration of the virus into megakaryocytes and the subsequent violation of thrombocytopoiesis. However, three of the four published works show that platelets from patients with SARS-CoV-2 are in an activated state (the so-called platelet pre-activation). This phenomenon can be caused by the direct influence of the virus and the effect of thromboinflammation in the lungs on platelet functions. Here we review the known data and possible causes of the platelet functionality changes observed in patients with SARS-CoV-2.

Key words: platelets, thrombocytopenia, SARS-CoV-2, COVID-19, virus, platelets malfunction, thromboinflammation

An O.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 184–191.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-184-191

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.09.2020

Accepted 02.02.2021

Correspondence:
Anastasia N. Sveshnikova,
head of the Intracellular signalling
and systems biology laboratory, Center
for Theoretical Problems
of Physicochemical Pharmacology, RAS
Address: 30 Srednyaya Kalitnikovskaya st.,
109029 Moscow, Russia
E-mail: a.sveshnikova@physics.msu.ru

В своей истории человечество уже дважды сталкивалось с коронавирусами, которые становились причиной эпидемий в Китае (SARS-CoV) и Саудовской Аравии (MERS-CoV) [1, 2]. В обоих случаях у пациентов развивалась пневмония с тромботическими осложнениями, часто приводившая к летальным исходам [1–3]. Однако данные эпидемии носили локальный характер в отличие от пандемии COVID-19, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, которая может претендовать на звание наиболее масштабной в современной истории человечества.

Одной из наиболее опасных особенностей коронавирусной инфекции является высокая вероятность развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – острой дыхательной недостаточности, индуцированной сильным воспалительным ответом организма на проникновение вируса [4, 5]. Системным проявлением данного ответа является цитокиновый шторм – реакция иммунной системы, при которой наблюдается повышенное количество провоспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкина-6 (IL-6)), секретируемых активированными иммунными клетками [6, 7]. ОРДС и цитокиновый шторм, будучи избыточными ответами организма человека на вирусную инфекцию SARS-CoV-2, являются основными причинами высокой летальности при COVID-19.

Другой характерной и опасной особенностью COVID-19 является гиперкоагуляция крови – склонность системы гемостаза к избыточному тромбообразованию [8, 9]. Данный феномен был продемонстрирован и для заболеваний, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV [1, 2]. При COVID-19 было продемонстрировано, что повышение концентрации D-димера – одного из лабораторных маркеров идущего в организме тромбообразования и тромбоза – сопряжено с тяжестью заболевания [10, 11]. При этом другие общепринятые лабораторные показатели гиперкоагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и международное нормализованное отношение при COVID-19 изменены незначительно по сравнению со здоровыми донорами [10]. Тем не менее на более поздних стадиях COVID-19 у наиболее тяжелых больных развивается ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), приводящий к тромбозам и летальному исходу [8, 12]. ДВС-синдром и тромбоз легочной артерии наиболее распространены как причина смерти больных COVID-19 [13].

Роль тромбоцитарного звена системы свертывания крови в патогенезе COVID-19 является менее однозначной. С одной стороны, показано, что у пациентов с более тяжелым течением заболевания

развивается легкая тромбоцитопения [8]. С другой стороны, причины данного явления наравне с необходимостью антиагрегантной (действующей на активацию и агрегацию тромбоцитов) терапии при COVID-19 не определены [8, 11, 13]. Сравнение с результатами исследований тромботических осложнений при SARS-CoV также не позволяет сделать однозначные выводы [1]. С другой стороны, было продемонстрировано, что тромбоциты пациентов, зараженных SARS-CoV, оказываются более склонны к активации, что позволяет предположить механизмы потенцирования активации тромбоцитов и при COVID-19 [1].

Несмотря на относительную неполноту и противоречивость существующих данных, можно утверждать, что при COVID-19 наблюдается процесс тромбовоспаления [14], оказывающий влияние как на тромбоциты, так и на систему плазменного гемостаза, при этом вызывая гиперактивацию иммунной системы [15]. В современной литературе под тромбовоспалением в первую очередь понимается взаимодействие тромбоцитов и иммунных клеток в районе воспаленного эндотелия [16]. При тромбовоспалении происходит активация тромбоцитов через иммунорецепторы GPVI и CLEC-2, которые могут быть использованы как мишени при терапии нарушений тромбообразования при COVID-19 [17].

При лечении COVID-19 прежде всего проводится противовоспалительная терапия [18]. Одним из перспективных методов лечения воспаления при COVID-19 является использование акалабрутиниба [19] – ингибитора активации В- и Т-клеток [20]. Ингибируя активацию тирозинкиназы Брутона, акалабрутиниб также эффективно ингибирует активацию тромбоцитов [21]. В работе М. Roschewski и соавт. было показано, что акалабрутиниб эффективно снижал концентрацию IL-6 и в большинстве случаев приводил к улучшению общего состояния пациента [19]. Важно отметить, что, несмотря на общую перспективность подхода, число пациентов в исследовании М. Roschewski и соавт. было недостаточным, чтобы заявлять об эффективности метода.

В настоящем обзоре мы рассматриваем существующие данные о потенциальной роли тромбоцитов и их функциональности при COVID-19, а также обсуждаем возможные механизмы участия тромбоцитов в патогенезе при данном заболевании.

Тромбоцитопения при COVID-19 иногда рассматривается как маркер тяжести заболевания

Ранее было многократно продемонстрировано, что воспалительные процессы при COVID-19 запускают активное тромбообразование в легких пациентов [14, 22]. При этом считается, что активация свертывания крови происходит в основном за счет

активации плазменного звена, в то время как роль тромбоцитов при этих процессах вторична [13, 22]. С другой стороны, многократно было показано, что при COVID-19 может развиваться тромбоцитопения средней степени (менее $150 \times 10^9/\text{л}$, но более $75 \times 10^9/\text{л}$) [22, 23]. При этом снижение концентрации тромбоцитов является одним из признаков, которые могут свидетельствовать о негативном прогнозе для пациента [8, 23]. В работе X. Yang и соавт. [23] было показано, что у пациентов с летальным исходом количество тромбоцитов было значительно снижено по сравнению с выжившими.

С другой стороны, сравнение между собой пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) показало отсутствие значимых различий по количеству тромбоцитов у них [24]. Также показано отсутствие значимых различий по количеству тромбоцитов у пациентов с гриппом и COVID-19, находящихся в ОРИТ [22]. Интересно, что при этом у пациентов с COVID-19 значимо увеличен размер тромбоцитов, который коррелирует со степенью тяжести заболевания [22, 25]. В работе G.D. Wool и соавт. [22] было предположено, что увеличение размера может свидетельствовать о большем количестве «молодых» тромбоцитов в кровотоке пациентов с COVID-19.

У пациентов с COVID-19 статистически значимо изменена функциональность тромбоцитов

Увеличение размера тромбоцитов помимо их потенциальной «молодости» позволяет утверждать, что их функционирование при COVID-19 изменено. Например, показано, что более «молодые» тромбоциты более активно дегранулируют при активации, а также секретируют большее количество провоспалительных хемокинов [26]. Действительно, было продемонстрировано, что на покоящихся тромбоцитах пациентов в больших количествах экспрессируется P-селектин – один из маркеров дегрануляции тромбоцитов, происходящей при их активации [24]. Таким образом, можно заключить, что тромбоциты у пациентов с COVID-19 являются активированными. Более того, при слабой стимуляции тромбоцитов низкими концентрациями аденозиндифосфата или TRAP-6 (пептид, активирующий один из тромбиновых рецепторов тромбоцита) также наблюдается повышенная экспрессия P-селектина. Также было показано повышение концентрации фактора тромбоцитов 4 (PF4) – хемокина, являющегося сильным аттрактантом для нейтрофилов, в большом количестве содержащегося в тромбоцитарных гранулах [24]. Помимо PF4 показана повышенная секреция про-воспалительных ИЛ-1, -6, -8 и -10 [26].

Таким образом, можно утверждать, что при COVID-19 наблюдается снижение активационного порога тромбоцитов. С другой стороны, показано, что по некоторым маркерам активации (активации тромбоцитарных интегринов $\alpha_{IIb}\beta_3$) наблюдается снижение активационной способности тромбоцитов [26]. Важно подчеркнуть, что ни по одному из маркеров активации тромбоцитов не наблюдалось различий между пациентами, находящимися в терапевтических отделениях, и больными в отделениях реанимации и интенсивной терапии [26]. Таким образом, не удастся сделать вывод о корреляции дисфункции тромбоцитов и степени тяжести заболевания [24, 27]. Наконец, посредством анализа мазков крови было получено, что у пациентов с COVID-19 наблюдается значительное количество тромбоцитарных агрегатов в цельной крови [28].

Причина функциональных нарушений тромбоцитов может быть связана с особенностями внутриклеточной сигнализации в них пациентов с COVID-19. Было продемонстрировано, что в тромбоцитах пациентов в покое присутствует повышенное количество активированной фосфолипазы A2, которая является одним из ключевых ферментов при синтезе тромбоксана A2 – вторичного медиатора активации тромбоцитов [24]. С другой стороны, было продемонстрировано, что в тромбоцитах пациентов также повышена активность фосфолипазы C, важной для секреции гранул [27]. Таким образом, можно заключить, что у пациентов с COVID-19 происходит активация тромбоцитов при их циркуляции в кровотоке, которая ведет к повышенному потреблению тромбоцитов и ускорению их нового производства, приводящему к появлению большого количества «молодых» тромбоцитов. В пользу этой гипотезы также говорит повышение концентрации тромбопоэтина (белка, запускающего производство тромбоцитов из мегакариоцитов) [25].

Далее мы рассмотрим возможные молекулярные механизмы влияния коронавирусной инфекции на количество и функционирование тромбоцитов.

Механизмы непосредственного влияния SARS-CoV-2 на тромбоциты человека

В отличие от иммунных клеток роль тромбоцитов при инфицировании человеческого организма вирусами изучена значительно хуже. Для некоторых вирусов, таких как вирусы гриппа и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), была показана способность вируса проникать непосредственно в тромбоциты и таким образом распространяться по организму [29]. Однако механизмы проникновения для вирусов различны. Так, вирус гриппа, вероятнее всего, попадает в тромбоцитарные лизосомы, где происходит его декапсидация и высвобождение

одноцепочечной вирусной РНК, которая активирует тромбоцитарный рецептор TLR-7 [30]. Это приводит к активации тромбоцита, секреции тромбоцитарных гранул и привлечению нейтрофилов, реагирующих на С3а, присутствующий в α -гранулах тромбоцитов. Нейтрофил и активированный тромбоцит образуют гетероагрегат, что приводит к выведению инфицированного тромбоцита из кровотока и таким образом к попаданию вируса в ткани [30].

ВИЧ действует более «элегантно»: вирусная частица проникает в тромбоцит (не активируя его) посредством взаимодействия с тромбоцитарным рецептором DC-SIGN [31, 32]. Попадая в тромбоцит, вирионы сохраняются в способном к репликации состоянии и при этом не привлекают внимание иммунной системы. Более того, у больных ВИЧ, находящихся на антиретровирусной терапии, количество инфицированных ВИЧ тромбоцитов возрастает, что позволяет утверждать, что вирус использует тромбоциты как укрытие [32].

К сожалению, однозначных данных о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с тромбоцитами на настоящий момент нет. Для вируса SARS-CoV, во многом похожего на SARS-CoV-2 с точки зрения строения, показана способность ассоциироваться с тромбоцитарной N-аминопептидазой CD13, однако это взаимодействие не приводит к попаданию вируса внутрь тромбоцита [1]. С другой стороны, было показано, что SARS-CoV может попадать в мегакариоциты, оказывающиеся в легких [33, 34]. Теоретически данный механизм может вносить вклад в патологию тромбоцитов и тромбоцитопению у пациентов. Несмотря на общую схожесть SARS-CoV-2 и SARS-CoV, отсутствие новых данных, а также тот факт, что работы по исследованию SARS-CoV были проведены более 15 лет назад, на настоящий момент невозможно однозначно утверждать, что SARS-CoV-2 может как-то напрямую влиять на тромбоциты. Увеличение концентрации тромбоцитозина в плазме пациентов было ранее продемонстрировано [24].

С патогенетической точки зрения одним из наиболее интригующих является вопрос: «Могут ли тромбоциты выступать разносчиками вируса по организму (или хотя бы случайным контейнером для вируса), аналогично вирусам гриппа и ВИЧ?». Прежде всего важно заметить, что основным рецептором, который SARS-CoV-2 использует, чтобы поражать клетки человеческого организма, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE-2) [8]. Ранее было показано отсутствие ACE-2 на поверхности тромбоцитов методами количественной протеомики [35]. Данный результат недавно был подтвержден в работе В.К. Манпе и соавт. посредством анализа наличия РНК SARS-CoV-2 в тромбо-

цитах [24]. Отсутствие вирионов SARS-CoV-2 было также показано посредством электронной микроскопии [24]. С другой стороны, в той же работе было показано, что состав РНК тромбоцитов у больных COVID-19 в целом изменен [24]. Так, например, на тромбоцитах больных была повышена экспрессия интерферон-индуцируемого белка 3 (IFITM3), в норме практически не экспрессируемого на тромбоцитах. IFITM3 является одним из белков, ингибирующих вход вирусов в клетки. Так как тромбоциты не способны синтезировать значительное количество новых белков при активации, появление IFITM3 на их поверхности может быть вызвано влиянием цитокинового шторма на мегакариоциты [6, 25]. Экспрессия IFITM3 на мегакариоцитах может косвенно свидетельствовать о контактах вируса с мегакариоцитами человека, которые используют IFITM3 в качестве защиты. Одновременно с исследованием В.К. Манпе и соавт. была опубликована работа Y. Zaid и соавт., в которой, напротив, была продемонстрирована экспрессия ACE-2 на поверхности тромбоцитов, а также проникновение вируса SARS-CoV-2 в их цитозоль (как по E-гену вируса, так и по вирусной мРНК) [27]. При этом интересно, что у пациентов, находящихся в ОПИТ, встречаемость вируса в тромбоцитах была ниже, нежели у больных, находящихся в терапевтических отделениях. При этом вирусная РНК присутствовала в тромбоцитах 100% пациентов. Авторами обеих работ выделение тромбоцитов было проведено на одинаково качественном уровне (с концентрацией лейкоцитов < 1 на 10^6 тромбоцитов) [24, 27]. Наконец, важно добавить, что присутствие вируса в плазме крови далеко не всегда наблюдается при COVID-19, что позволяет усомниться в заключении Y. Zaid и соавт., что вирус SARS-CoV-2 присутствует у 100% пациентов в тромбоцитах [8, 36].

Таким образом, по-прежнему невозможно однозначно утверждать, проникает ли вирус в тромбоциты и может ли это проникновение нести потенциальные выгоды для самого вируса (рисунки 1).

Возможные механизмы развития тромбовоспаления при COVID-19

COVID-19-ассоциированная пневмония характеризуется развитием ОРДС [38]. При ОРДС наблюдается диффузное воспаление легких, которое приводит к повреждению эндотелия сосудов, опутывающих альвеолы [39]. Повреждение эндотелиоцита вызывает экспрессию им на своей поверхности белка тканевый фактор и секрецию им мультимерного фактора фон Виллебранда [40]. В результате повреждение эндотелия приводит как к активации свертывания плазмы крови, так и к адгезии тромбоцитов через фактор фон Виллебранда к обнажившемуся субэндотелию [41].

Рисунок 1

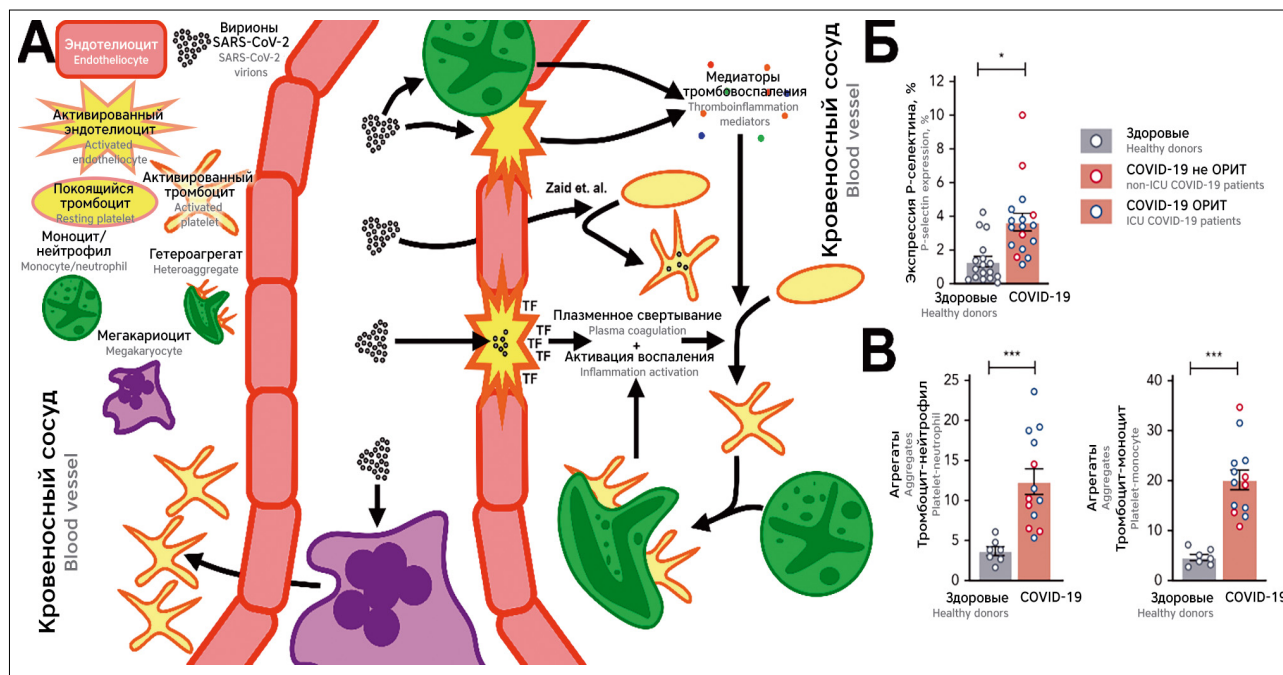
Механизм влияния COVID-19 на тромбоциты

А – схема возможных путей развития тромботических осложнений при COVID-19. Поражение эндотелиоцитов вирусом приводит к привлечению иммунных клеток и секреции медиаторов тромбовоспаления. Это приводит к подактивации тромбоцитов и активации плазменного звена свертывания. Подактивированные тромбоциты формируют гетероагрегаты с иммунными клетками, что приводит к их совместной активации и становится положительной обратной связью для тромбовоспаления. В работе Y. Zaid и соавт. [37] предположено, что вирус непосредственно может проникать в тромбоциты и вызывать их подактивацию. Наконец, предполагается, что вирус может поражать мегакариоциты, что вызывает нарушение тромбопоэза. В – в кровотоке пациентов с COVID-19 наблюдается повышенное количество гетероагрегатов тромбоцитов и иммунных клеток [25]

Figure 1

COVID-19 influence on platelets

A – scheme of possible ways of thrombotic complications in COVID-19 disease. Viral damage of the endothelial cells leads to immune cell attraction and secretion of pro-inflammatory factors. It leads to platelets pre-activation and plasma coagulation. Pre-activated platelets form heteroaggregates with immune cells, which induces their co-activation and makes a positive back-loop for thromboinflammation. Y. Zaid et al. [37] supposed that viruses can directly penetrate platelets and trigger their pre-activation. Probably, the virus can damage megakaryocytes that disturb thrombopoiesis. B – it is shown that platelets from COVID-19 patients overexpress P-selectin, which indicates that they are pre-activated [25]. C – it is shown that COVID-19 patients have an increased level of platelet-immune cells heteroaggregates in blood flow [25]



Кроме инициации свертывания крови появление тканевого фактора и тромбина ведет к формированию нейтрофильного иммунного ответа в виде образования ДНК-ловушек нейтрофилов (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) [42]. NETs состоят из ДНК в «расплетенном» состоянии, цитрулированных гистонов и активных ферментов нейтрофилов (миелопероксидаза, эластаза и т. д.) [42]. Место появления ДНК-ловушек нейтрофилов будет являться местом дальнейшей активации иммунной системы [42], а также активного тромбообразования [43] как в результате адгезии тромбоцитов к ДНК-ловушкам [44], так и в результате активации свертывания плазмы крови [45]. В результате массивной активации тромбоцитов развивается тромбоцитопения потребления, характерная для ДВС-синдрома [46, 47]. Активность нетоза увеличивается с усугублением тяжести течения COVID-19-ассоциированной пневмонии [48].

Лейкоциты и тромбоциты активно взаимодействуют при развитии воспалительного ответа. Активированные клетки врожденного иммунитета производят фактор активации тромбоцитов

[49]. Активация тромбоцитов и их дегрануляция в кровотоке приводят к привлечению иммунных клеток [50, 51] и формированию гетероагрегатов тромбоцитов и нейтрофилов, моноцитов или же циркулирующих CD8⁺-Т-клеток, которое наблюдалось у пациентов с COVID-19 [52, 53]. Образование гетероагрегатов тромбоцитов и иммунных клеток является одним из потенциальных индукторов активации плазменного звена свертывания: при связывании тромбоцитов с моноцитами через выставленный тромбоцитами Р-селектин и моноцитарный PSGL (P-selectin glycoprotein ligand-1, рецептор к Р-селектину) происходит активация моноцитов и выставление ими на поверхность тканевого фактора (рисунки 2) [54]. Было показано, что экспрессия тканевого фактора моноцитами коррелировала с тяжестью течения COVID-19 у больных [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы многократно было продемонстрировано, что физиологическая роль тромбоцитов

Рисунок 2

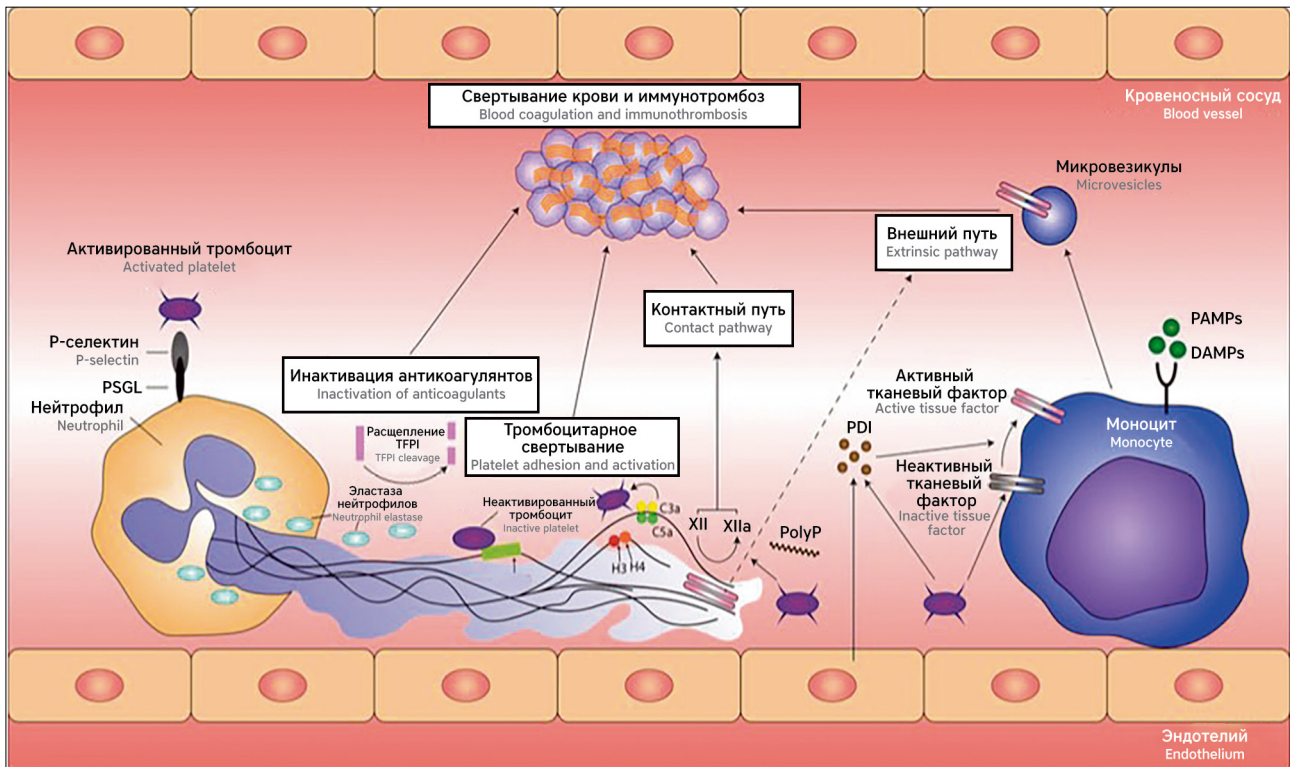
Схема развития тромбовоспаления

Моноциты и их микрочастицы высвобождают тканевый фактор в ответ на патоген-ассоциированные или повреждение-ассоциированные молекулярные паттерны. Это запускает внешний путь свертывания крови. Активированный эндотелий и тромбоциты секретируют протеин дисульфид изомеразу, которая активирует тканевый фактор из микровезикул. Взаимодействие между P-селектином на активированных тромбоцитах и гликопротеиновым лигандом P-селектина (PSGL) на лейкоцитах стимулирует рекрутирование иммунных клеток и повышает продукцию тканевого фактора. Образующиеся NETs поддерживают иммунотромбоз: связываются с фактором фон Виллебранда и поддерживают рекрутирование тромбоцитов; гистоны H3 и H4 активируют тромбоциты; NETs связываются с тканевым фактором, приводя к производству тромбина благодаря внешнему пути; эластаза нейтрофилов и сериновые протеазы расщепляют и инактивируют антикоагулянты, включая ингибитор тканевого фактора (TFPI) и тромбомодулин; NETs могут напрямую активировать XII фактор (контактный путь) через полифосфаты из тромбоцитов (по [15])

Figure 2

Thromboinflammatory response

Monocytes and monocyte-derived microparticles release tissue factors in the presence of PAMPs and DAMPs. It promotes the extrinsic pathway of blood coagulation. Activated endothelium and platelets release PDI (protein disulfide isomerase), which activates the microvesicles' tissue factor. P-selectin and PSGL (P-selectin glycoprotein ligand) interaction on lymphocytes stimulates immune cells recruiting and enhances tissue factor production. NETs sustain immunothrombosis: they bind to von Willebrand factor and support platelets recruiting; histones H3 and H4 can promote platelets activation; NETs bind to tissue factor leading to thrombin generation (extrinsic pathway); neutrophils elastase and serine proteases cleave and inactivate anticoagulants; NETs can directly enhance factor XII activation through platelet-derived polyphosphates (the contact pathway) [15]



крови заключается не только в гемостазе [17, 55, 56]. Показано, что тромбоциты могут выступать активными модуляторами иммунного ответа организма человека, а также предотвращать геморагии при избыточном воспалительном ответе [55]. Таким образом, исследование роли тромбоцитов при COVID-19, заболевании, которое характеризуется сильным воспалительным ответом организма, может позволить модифицировать тактику лечения и снизить летальность среди пациентов.

В отличие от плазменного звена свертывания роль тромбоцитарного звена гемостаза при COVID-19 является весьма неоднозначной. Подактивация тромбоцитов, наблюдаемая у пациентов, может быть объяснена активным тромбообразованием, которое происходит по причине активации плазменного звена свертывания из-за активации сосудистого эндотелия при воспалении в легких [25, 27]. При этом в результате активации тромбо-

цитов происходит формирование гетороагрегатов тромбоцитов и моноцитов, на поверхности которых выставляется тканевый фактор [25, 53]. Это становится положительной обратной связью для активации свертывания плазмы крови. Таким образом, можно заключить, что тромбоциты в данном случае оказываются «случайной жертвой» обстоятельств, которую вовлекают в патологическое тромбообразование.

С другой стороны, эффективность ингибиторов внутриклеточной тромбоцитарной сигнализации, а также потенциальная возможность проникновения вируса в тромбоцит позволяют предположить, что тромбоциты являются активными участниками развития жизнеугрожающего состояния при COVID-19 [27, 30].

В заключение заметим, что функциональность тромбоцитов при COVID-19 в настоящий момент изучена недостаточно и полученные данные проти-

воречивы, а сопоставление с данными, полученными для других коронавирусных инфекций, не позволяет сделать однозначные выводы о роли тромбоцитов при COVID-19.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке фонда «Наука – детям», а также стипендии Президента Российской Федерации СП-2675.2019.4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

An O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9023-901X>

Martyanov A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0211-6325>

Stepanyan M.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7509-6316>

Boldova A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4252-5588>

Panteleev M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6668-0948>

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Sveshnikova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4720-7319>

Литература

1. Yang M., Li C.K., Li K., Hon K.L.E., Ng M.H.L., Chan P.K.S., et al. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms (review). *Int J Mol Med* 2004; 14 (2): 311–5. DOI: 10.3892/ijmm.14.2.311
2. Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirol. Carlton Vic* 2018; 23 (2): 130–7. DOI: 10.1111/resp.13196
3. Park S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020; 63 (4): 119–24. DOI: 10.3345/cep.2020.00493
4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
5. Peck T.J., Hibbert K.A. Recent advances in the understanding and management of ARDS. *F1000Research* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1959. DOI: 10.12688/f1000research.20411.1
6. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.26232
7. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017; 39 (5): 517–28. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8
8. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95 (7): 834–47. DOI: 10.1002/ajh.25829
9. Makatsariya A.D., Grigoreva K.N., Mingalimov M.A., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetr Gynecol Reproduct* 2020; 14 (2). Доступно по: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/633>. Дата обращения 05.06.2020.
10. Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24 (1): 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0
11. Mucha S.R., Dugar S., McCrae K., Joseph D., Bartholomew J., Sacha G.L., et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (8): 461–8. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc024
12. Seitz R., Schramm W. DIC in COVID-19: Implications for prognosis and treatment? *J Thromb Haemost JTH* 2020; 18 (7): 1798–9. DOI: 10.1111/jth.14878
13. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033–40. DOI: 10.1182/blood.2020006000
14. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (7): 1559–61.
15. Jayarangaiah A., Kariyanna P.T., Chen X., Jayarangaiah A., Kumar A. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 107602962094329.
16. Schattner M., Jenne C.N., Negrotto S., Ho-Tin-Noe B. Editorial: Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. *Front Immunol* 2020; 11: 1079.
17. Rayes J., Watson S.P., Nieswandt B. Functional significance of the platelet immune receptors GPVI and CLEC-2. *J Clin Invest* 2019; 129 (1): 12–23. DOI: 10.1172/JCI122955
18. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (5): 269–70.
19. Roschewski M., Lionakis M.S., Sharman J.P., Roswarski J., Goy A., Monticelli M.A., et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (48).
20. Martyanov A.A., Balabin F.A., Dunster J.L., Panteleev M.A., Gibbins J.M., Sveshnikova A.N. Control of platelet CLEC-2-mediated activation by receptor clustering and tyrosine kinase signalling. *Biophys J* 2020. DOI: 10.1016/j.bpj.2020.04.023
21. Nicolson P.L.R., Welsh J.D., Chauhan A., Thomas M.R., Kahn M.L., Watson S.P. A rationale for blocking thromboinflammation in COVID-19 with Btk inhibitors. *Platelets* 2020; 31 (5): 685–90.
22. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* 2021; 88 (1): 15–27. DOI: 10.1159/000512007
23. Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y., Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1469–72. DOI: 10.1111/jth.14848
24. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C., et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136 (11): 1317–29.
25. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C.J., et al. Platelet Gene Expression and Function in COVID-19 Patients. *Blood* 2020. Доступно по: <https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2020007214/461106/Platelet-Gene-Expression-and-Function-in-COVID-19>. Ссылка активна на 12.03.2021.
26. Taus F., Salvagno G., Canè S., Fava C., Mazzaferri F., Carrara E., et al. Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40 (12): 2975–89. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315175
27. Zaid Y., Puhm F., Allaey I., Naya A., Oudghiri M., Khalki L., et al. Platelets can contain SARS-CoV-2 RNA and are hyper-

- activated in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127 (11): 1404–18. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
28. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *J Clin Pathol* 2020; jclinpath-2020-206933. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206933
 29. Prydzial E.L.G., Lin B.H., Sutherland M.R. Virus–Platelet Associations. In: *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders: Pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics: an Update*. Gresele P., Kleiman N.S., Lopez J.A., Page C.P., eds. Cham: Springer International Publishing; 2017. Pp. 1085–1102.
 30. Koupenova M., Corkrey H.A., Vitseva O., Manni G., Pang C.J., Clancy L., et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun* 2019; 10 (1). DOI: 10.1038/s41467-019-09607-x
 31. Chaipan C., Soilleux E.J., Simpson P., Hofmann H., Gramberg T., Marzi A., et al. DC-SIGN and CLEC-2 Mediate Human Immunodeficiency Virus Type 1 Capture by Platelets. *J Virol* 2006; 80 (18): 8951–60. DOI: 10.1128/JVI.00136-06
 32. Real F., Capron C., Sennepin A., Arrigucci R., Zhu A., Sannier G., et al. Platelets from HIV-infected individuals on antiretroviral drug therapy with poor CD4+ T cell recovery can harbor replication-competent HIV despite viral suppression. *Sci Transl Med* 2020; 12 (535). DOI: 10.1126/scitranslmed.aat6263
 33. Rapkiewicz A.V., Mai X., Carsons S.E., Pittaluga S., Kleiner D.E., Berger J.S., et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine* 2020; 24: 100434.
 34. Valdivia-Mazeyra M.F., Salas C., Nieves-Alonso J.M., Martín-Fragueiro L., Bárcena C., Muñoz-Hernández P., et al. Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Arch* 2020; 1–10. DOI: 10.1007/s00428-020-02926-1
 35. Burkhart J.M., Vaude M., Gambaryan S., Radau S., Walter U., Martens L., et al. The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood* 2012; 120 (15): e73–82. DOI: 10.1182/blood-2012-04-416594
 36. Chang L., Yan Y., Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020; 34 (2): 75–80. DOI: 10.1016/j.tmr.2020.02.003
 37. Zaid Y., Puhm F., Allaeyes I., Naya A., Oudghiri M., Khalki L., et al. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127 (11): 1404–18. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
 38. Ferrando C., Suarez-Sipmann F., Mel-lado-Artigas R., Hernández M., Gea A., Arruti E., et al on behalf of the COVID-19 Spanish ICU Network. (2020) Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46 (12): 2200–11.
 39. Umbrello M., Formenti P., Bolgiaghi L., Chiumello D. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2016; 18 (1): 64. DOI: 10.3390/ijms18010064
 40. Grobler C., Maphumulo S.C., Grob-belaar L.M., Bredenkamp J.C., Laubscher G.J., Lourens P.J., et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (14): 5168. DOI: 10.3390/ijms21145168
 41. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* 2017; 93 (3): 212–25.
 42. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (8): 1777–83.
 43. Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood* 2014; 123 (18): 2768–76.
 44. Kimball A.S., Obi A.T., Diaz J.A., Henke P.K. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front Immunol* 2016; 7: 236.
 45. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13 (1): 34–45.
 46. Liaw P.C., Ito T., Iba T., Thachil J., Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev* 2016; 30 (4): 257–61.
 47. Delabranche X., Stiel L., Severac F., Galois A.-C., Mauvieux L., Zobairi F., et al. Evidence of Netosis in Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Shock* 2017; 47 (3): 313–7. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000719
 48. Middleton E.A., He X.-Y., Denorme F., Campbell R.A., Ng D., Salvatore S.P., et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020; 136 (10): 1169–79.
 49. Zimmerman G.A., McIntyre T.M., Prescott S.M., Stafforini D.M. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): S294–301.
 50. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67 (4): 525–44. SP
 51. Semple J.W., Italiano J.E., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (4): 264–74.
 52. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *J Clin Pathol* 2020; jclinpath-2020-206933. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206933
 53. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* 2020; 136 (11): 1330–41. DOI: 10.1182/blood.2020007252
 54. Celi A., Pellegrini G., Lorenzet R., De Blasi A., Ready N., Furie B.C., Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91 (19): 8767.
 55. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ. Res* 2018; 122 (2): 337–51.
 56. Jenne C.N., Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets* 2015; 26 (4): 286–92.